

---

Deutsches Herzzentrum Berlin  
Abteilung für Angeborene Herzfehler  
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Peter E. Lange

---

## **Mechanische Kreislaufunterstützung im Kindesalter**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

### **Kinderheilkunde**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

**Dr. Brigitte Stiller**

geboren am 19.02.1962 in Köln

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek  
Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

eingereicht: April 2003

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am: 12. Februar 2004

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Michael Weyand  
2. Prof. Dr. med. Bruno Reichart

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1. KURZFASSUNG</b>	<b>3</b>
<b>2. ABKÜRZUNGEN</b>	<b>6</b>
<b>3. EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Historisches, Entwicklung von Kreislaufunterstützungssystemen</b>	<b>7</b>
<b>3.2. Fragestellung</b>	<b>9</b>
<b>3.3. Mechanische Kreislaufunterstützung im Kindesalter</b>	<b>10</b>
3.3.1. Voraussetzungen	10
3.3.2. Herzlungenmaschine (HLM)	10
3.3.3. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	11
3.3.4. Pneumatisch pulsatile Ventricular Assist Device (VAD)	15
3.3.5. Andere Unterstützungssysteme	15
<b>3.4. Kinderversion des Berlin Heart</b>	<b>18</b>
<b>3.5. Indikation zur mechanischen Kreislaufunterstützung beim Kind</b>	<b>21</b>
<b>3.6. Kapillarlecksyndrom nach Kreislaufunterstützung beim Kind</b>	<b>23</b>
3.6.1. Kontakt- und Komplementsystem	23
3.6.2. Pathophysiologie und Symptomatik	25
3.6.3. Kreislaufunterstützung und Kapillarleck	27
<b>4. EIGENE FORSCHUNGSERGEBNISSE</b>	<b>28</b>
<b>4.1. Faktoren, die das Kapillarleck beeinflussen</b>	<b>28</b>
4.1.1. Herzlungenmaschine	28
4.1.2. Alter, Bypassdauer und C1-Esterase Inhibitor (C1-INH)	39
<b>4.2. Unterstützung der Herzfunktion im Kindesalter</b>	<b>32</b>
4.2.1. Einsatz von Ventricular Assist Device bei Kindern	32
4.2.2. Antikoagulation	33
4.2.3. Blutprodukte-Bedarf bei ECMO / VAD	35
4.2.4. Behandlungsdauer, Verlauf, Komplikationen	38
4.2.5. Überbrückung zur Transplantation	39
<b>4.3. Kreislaufunterstützung bei Myokarditis und Kardiomyopathie</b>	<b>41</b>
4.3.1. Schwere Myokarditis	41
4.3.2. Dilatative Kardiomyopathie	43
<b>5. DISKUSSION UND AUSBLICK</b>	<b>47</b>
<b>5.1. Therapeutische Beeinflussung des Kapillarleck</b>	<b>47</b>
<b>5.2. Zukunftsaspekte der mechanischen Kreislaufunterstützung</b>	<b>52</b>
<b>5.3. Bedeutung für die Myokarditis- und Kardiomyopathiebehandlung</b>	<b>53</b>
<b>5.4. Bedeutung für die Herztransplantation im Kindesalter</b>	<b>54</b>
<b>LITERATUR</b>	<b>56</b>
<b>ZUSAMMENSTELLUNG AUSGEWÄHLTER PUBLIKATIONEN</b>	<b>71</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>72</b>

## 1. KURZFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung stellt sich die folgenden Fragen: Welchen Stand hat die Entwicklung von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen für Kinder, worin unterscheiden sich die eingesetzten Verfahren? Wie beeinflusst der Blutkontakt mit Fremdmaterial das Kapillarleck beim Kind? Welche Erfahrungen gibt es mit dem pulsatilem Ventrikelunterstützungssystem Berlin Heart beim Kind, welche Schwierigkeiten und Nebenwirkungen sind für das Kindesalter spezifisch? Wann profitieren Kinder von einer mechanischen Kreislaufunterstützung?

Die bei Kindern am häufigsten eingesetzten Verfahren, Herzlungenmaschine (HLM), extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und pneumatisch pulsatilem ventrikuläres Assist device (VAD) unterscheiden sich in Technik, Indikation, Nebenwirkung und möglicher Einsatzdauer erheblich. Die HLM dient der intraoperativen Kreislaufunterstützung. ECMO haben wir seit 1990 zur mittelfristigen Kreislaufunterstützung bei mehr als 70 Kindern für eine Dauer von ein bis zwei, selten bis zu drei Wochen eingesetzt. Mit VAD's haben wir seit 1990 bei 56 Kindern die Herzfunktion teils monatelang ersetzt. Es bestehen multiple Unterschiede bei dem Einsatz von VAD zwischen Säuglingen, Kindern und Erwachsenen sowohl in der Indikation, Physiologie, Technik, Antikoagulation, der Familienbetreuung und hinsichtlich der Komplikationen. Bei jeder mechanischen Kreislaufunterstützung aktiviert der Fremdflächenkontakt des Blutes das Kontaktsystem, zu dem Gerinnungs- und Komplementsystem gehören. Klinische Äquivalente sind Thrombosen, Thrombozytenverlust und Kapillarleck. Insbesondere Säuglinge neigen zu diesen Komplikationen, weil das Verhältnis von Blutvolumen zu Fremdfläche ungünstig ist und der kontaktabhängige alternative Weg der Komplementaktivierung im jungen Alter vorherrscht.

- Wir untersuchten prospektiv den prä- und postoperativen Verlauf von Kontakt- und Komplementsystem (C1q, C3, C4, C1-Inhibitor, Faktor B, Faktor XIIa) bei 11 herzoperierten Säuglingen ohne und 24 Säuglingen mit HLM. Es konnte nachgewiesen werden, dass obwohl bei allen Kindern eine Komplementaktivierung vorhanden war, diese signifikant ausgeprägter in der HLM-Gruppe stattfand. Die Kontaktaktivierung (Faktor XIIa, Präkallikrein) ließ sich nur in der HLM-Gruppe nachweisen, so dass

belegt war, dass es nicht die Anästhesie oder die Operation an sich, sondern die HLM ist, die die inflammatorische Reaktion hervorruft.

- Bei 27 mit HLM operierten Säuglingen untersuchten wir prospektiv die CLS-Entstehung und die Komplement- und Kontaktaktivierung. Bei den 10 Kindern, die im späteren Verlauf ein Kapillarlecksyndrom (CLS) entwickelten, waren bereits 30 Minuten nach HLM-Beginn die C1-INH-Konzentration und -Aktivität niedriger und Faktor XIIa, C3a und C5a höher als bei den 17 Kindern, die später kein CLS entwickelten. Die Aktivierung korrelierte mit dem Alter der Kinder und der HLM-Zeit, nicht mit der Tiefe der Hypothermie.

- Retrospektiv untersuchten wir 28 Kinder (6 Tage - 16 Jahre alt), bei denen im terminalen Herzversagen nach Reanimation die Herzfunktion mit dem parakorporalen pneumatischen VAD Berlin Heart 1-98 Tage lang unterstützt wurde. Zwölf dieser Kinder wurden unter laufender Reanimation mit Herzdruckmassage in den Operationssaal gebracht. Die Kinder wurden in drei Indikations-Gruppen unterteilt: (1) Überbrückung zur Transplantation (n=13 mit Kardiomyopathie, n=5 mit Endstadien angeborener Herzfehler); (2) „Rescue“, wenn nach HLM-OP das Entwöhnen von der HLM nicht erfolgreich war (n=4 postoperativ, n=1 Transplantatversagen); (3) akute Myokarditis (n=5). Ergebnisse: 13 Patienten aus Gruppe 1+3 erreichten eine Herztransplantation, 3 Patienten aus Gruppe 3 wurden mit dem eigenen Herzen vom System entwöhnt. 12 Kinder starben am System, Todesursachen waren Schock, Multiorganversagen, Sepsis und Blutungen. In Gruppe 2 überlebte kein Kind. Als Konsequenz wurde die Indikationsstellung nachfolgend zugunsten der ECMO modifiziert.

- Bei 95 herztransplantierten Kindern untersuchten wir retrospektiv die Verläufe in Abhängigkeit davon, ob die Kinder (I) vor der Transplantation in relativ stabilem Zustand zuhause waren (n=33), ob sie (II) kritisch krank hospitalisiert waren (n= 44), oder ob sie (III) nach Reanimation mit einem VAD kreislaufunterstützt wurden (n=18, Dauer 4-111 Tage). Die Überlebensraten nach 1Mo/1J/5J betrugen in Gruppe I 88/88/80 %, Gruppe II 88/82/79 %, Gruppe III 72/72/72 %. Der frühpostoperative Verlauf nach Transplantation war bei Gruppe III nur wenig komplizierter, was den Erfolg der Transplantation nicht minderte.

- Retrospektiv untersuchten wir den Verlauf von 4 Kindern mit schwerer Myokarditis, die bei kardiogenem Schock mit biventrikulärem VAD kreislaufunterstützt wurden. Das

schockbedingte Multiorganversagen und die Thrombozytopenie bildete sich während der Unterstützung mit dem VAD zurück. Drei Kinder konnten nach Erholung des Myokards vom VAD entwöhnt werden, eines wurde erfolgreich transplantiert.

- Ausserdem untersuchten wir den Verlauf von 84 Kindern, die wegen Kardiomyopathie auf der Intensivstation behandelt wurden. Von den 69 (= 82 %), bei denen eine kreislaufstützende medikamentöse Therapie ausreichend war, konnten 32 herztransplantiert werden, 36 besserten sich und wurden nach Hause entlassen und ein Kind verstarb akut. Fünfzehn der 84 Kinder (= 18 %) ließen sich nicht stabilisieren und erhielten nach Reanimation eine mechanische Kreislaufunterstützung mit VAD (Dauer 1 – 98 Tage). Davon konnten 12 transplantiert werden, ein überlebendes Kind erlitt einen Infarkt der A. cerebri media mit vollständiger Erholung der neurologischen Funktionen. Kein Kind entwickelte eine Sepsis oder Mediastinitis. Drei Kinder verstarben am System vor Erreichen einer HTx (Lungenversagen Tag 1, Sepsis Tag 4, Hirnblutung Tag 71).

Die in dieser Habilitationsschrift ausgeführten Arbeiten haben weiterführende Fragestellungen und Grenzbereiche des mechanischen Kreislaufersatzes im Kindesalter aufgezeigt und neue Therapiestrategien dargestellt. Dadurch ist es möglich, die Überlebenschancen von Kindern mit terminalem Herzversagen erheblich zu verbessern. Sei es durch Zeitgewinn bis zur Erholung des Myokards oder zum Organangebot auf der HTx-Warteliste. Durch den Zeitgewinn, den die VAD's den zur HTx gelisteten Kindern bieten, brauchen zur Transplantation freigegebene Kinderherzen seltener verworfen werden, mehr Kinder können überleben und die Ausnutzung der angebotenen Organe gelingt besser.

**2. ABKÜRZUNGEN**

ACT	Aktivierte Gerinnungszeit
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BVAD	Biventrikuläres Assist Device
CMP	Kardiomyopathie
CLS	Kapillarlecksyndrom
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Frisch gefrorenes humanes Plasma
HLM	Herz-Lungenmaschine
HTx	Herztransplantation
MCS	Mechanische Kreislaufunterstützung
LV	Linker Ventrikel
LVAD	Links-Ventrikuläres Assist Device
VAD	Ventrikuläres Assist Device
ZVD	Zentral venöser Druck

### 3. EINLEITUNG

#### 3.1. Historisches, Entwicklung von Kreislaufunterstützungssystemen

„Das Herz ist der Sitz der Seele und zugleich das Zentrum des Gefäßsystems“.<sup>1</sup> Aristoteles hat als Naturforscher und Philosoph einen gleichermaßen hohen Rang. Seine Vorstellung durchzieht bis heute Geisteswissenschaften und Kunst. Herausragende Bedeutung hatte das Herz in der Weltanschauung und Religion der Ägypter, Christen und Azteken. Auch nachdem Harvey 1628 die Pumpfunktion im Kreislauf entdeckt hatte,<sup>2</sup> behielten alle Sprachen Worte, die geistige oder seelische Fähigkeiten mit der Herztätigkeit verbanden. Über Jahrhunderte wurde Leben mit guter, Tod mit erlöschender Herzfunktion gleichgesetzt. Erst als die Möglichkeit der Organtransplantation eine andere Definition erforderte, wurde 1968 der Tod mit dem irreversiblen Verlust der Gehirnfunktion gleichgesetzt.<sup>3</sup>

#### Isolierte Organperfusion

Nach der Französischen Revolution und der Säkularisierung trat ein Aufschwung in der medizinischen Forschung ein. So verwundert es nicht, dass die ersten tierexperimentellen Organperfusionen in die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts fallen und als Vorläufer der extrakorporalen Zirkulation gelten, nachdem der französische Physiologe Julien Jean Le Gallois 1812 in seiner Monographie „Expériences sur la principe de la vie“<sup>4</sup> folgendes geschrieben hatte:

„Aber falls man das Herz durch eine Form der Injektion ersetzen und gleichzeitig für diese Injektion kontinuierlich natürliches oder auch künstlich hergestelltes arterielles Blut zur Verfügung stellen könnte – vorausgesetzt, daß solch eine künstliche Herstellung möglich ist – würde es gelingen, das Leben in jedem Körperteil für eine unbegrenzte Zeit aufrecht zu erhalten: folglich könnte man nach der Enthauptung selbst im Kopf alle Hirnfunktion aufrechterhalten. .... Man könnte es (das Leben) gleichfalls in den ganzen Körper zurückrufen und so eine wirkliche Auferstehung im wahrsten Sinne des Wortes bewerkstelligen.“ (Deutsche Übersetzung von Reidemeister<sup>5</sup>)

Die ersten Erfolge bei der praktischen Umsetzung dieser Idee hatte K. E. Loebell, der 1849 das Modell der isolierten Nierenperfusion mit noch erhaltener Harnsekretion veröffentlichte.<sup>6</sup> Mehrere Forscher erweiterten dieses Modell. Zu nennen ist darunter A. Schmidt, der 1867 in Leipzig bei der isolierten Nierenperfusion den ununterbrochenen Blutfluß und die Oxygenierung durch Schütteln mit Raumluft hinzufügte<sup>7</sup> und dadurch den Grundstein zum Prinzip des Bubble-Oxygenationsverfahrens legte. Fünfzehn Jahre später konnte diese Oxygenierung durch arterialisiertes, mit Sauerstoff angereichertes Blut erfolgen.<sup>8</sup> 1885 beschrieben M. von Frey und M. Gruber den ersten geschlossenen extrakorporalen Kreislauf,<sup>9</sup> welcher bereits mit Thermometer, Luftfallen und Druckmessungen ausgestattet war. Carl Jacobi vereinfachte dieses Prinzip 1890 und führte erstmalig den pulsatilen Fluß mittels rhythmisch komprimiertem Gummiballon ein.<sup>10</sup> Hierdurch waren die Grundlagen für den klinischen Einsatz der extrakorporalen Zirkulation in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts bereits frühzeitig geschaffen.<sup>11, 12</sup>

In einer Abhandlung über die arterielle Durchströmung von Organen schilderte O. Zeller im Jahre 1908 die Vision, dass eine künstliche Perfusion des Menschen im Notfall Leben retten könnte und nimmt damit die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) um etwa 65 Jahre gedanklich vorweg:

„ Während der Herzmassage und künstlichen Atmung wird der Apparat mit hirudinhaltiger Kockescher Flüssigkeit und Aderlaßblut gefüllt, mit Sauerstoff durchströmt, schnell eine Arteria brachialis freigelegt und mit einer Kanüle armiert. Die andere obere Extremität wird abgebunden und die Aorta abdominalis komprimiert, um das Durchströmungsgebiet zu verkleinern, eine Vene zum Aderlaß vorbereitet. Kostbare Zeit wird inzwischen vergangen sein. Nur um einen letzten Versuch kann es sich also handeln. Eher schon wäre eine Einwirkung denkbar bei Operationen, bei denen man auf Verblutung, auf Herzstillstand gefasst sein muß, bei denen man sich also auf ein solches Ereignis von vornherein einrichten kann, ..... Ob freilich dann das entfliehende Leben zu retten sein wird, mag die Zukunft lehren.“<sup>13</sup>



*Tab. 1 Meilensteine in der Entwicklung extrakorporaler Zirkulation in der Anwendung am Menschen*

<b>Jahr</b>	<b>Autoren</b>	<b>Ref.</b>	<b>Pionierleistung</b>
1953	JH Gibbon	<sup>14</sup>	Erfolgreiche Operation mit HLM bei 18j. Mädchen mit ASD
1954	CW Lillehei	<sup>15</sup>	Cross circulation, an den Kreislauf eines Elternteiles angeschlossen
1966	M DeBakey	<sup>16</sup>	Implantation des ersten VAD, Entwöhnung nach 10 Tagen erfolgreich
1967	C Barnard	<sup>17</sup>	Erste Herztransplantation beim Menschen
1973	RH Bartlett	<sup>18</sup>	ECMO bei Neugeborenen mit schwerem Lungenversagen
1982	WC DeVries	<sup>19</sup>	Jarvik 7: Implantierbares Kunstherz, 112 Tage überlebt
1986	ES Bücherl	<sup>20</sup>	Erster Einsatz des Berliner Kunstherzens, 4 Tage überlebt
1992	R Hetzer	<sup>21</sup>	Miniaturisiertes pneumatisches VAD für Säuglinge und Kinder
1994		<sup>22</sup>	FDA Zulassung des pneumat. LVAD zur Überbrückung zur HTx
2001		<sup>23</sup>	Abiocr: Elektrisch angetriebenes vollimplantierbares Kunstherz für Erwachsene

Abk.: ASD, Vorhofseptumdefekt; FDA, Food- and Drug-Administration

### 3.2. Fragestellung

Die Vorstellung, ausfallende Herzfunktion bei einem Kind durch mechanische Systeme ganz oder teilweise zu ersetzen, ist für viele Menschen nur schwer nachzuvollziehen. Selbst in Fachkreisen gibt es derzeit durchaus keinen Konsens, dass eine mechanische Kreislaufunterstützung bei Kindern jenseits des Operationssaales überhaupt gemacht werden sollte. Die vorliegende Untersuchung stellt sich daher die folgenden Fragen:

1. Welchen Stand hat die Entwicklung von Kreislaufunterstützungssystemen für Kinder?
2. Wie beeinflusst der Blutkontakt mit Fremdmaterial das Kapillarleck-Syndrom beim Kind?
3. Welche Erfahrungen gibt es mit pulsatilen Ventrikelunterstützungssystemen bei Kindern?
4. In welchen Situationen profitieren Kinder von einer mechanischen Kreislaufunterstützung?

### **3.3. Mechanische Kreislaufunterstützung im Kindesalter**

#### **3.3.1. Voraussetzungen**

Chronisches Herzversagen führt bei einigen Kindern trotz intensiver medikamentöser Therapie in einen nicht beherrschbaren kardiogenen Schock mit myokardialem Versagen und Tod. Diese Verläufe sind bekannt bei Kindern mit Kardiomyopathie, akut fulminanter Myokarditis und vereinzelt nach HLM-Operationen oder bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, bei denen nach mehrfachen Operationen keine chirurgische Option auf Verbesserung der Situation besteht (sog. End-stage-congenital heart defect).<sup>24,25</sup> Einige dieser Kinder befinden sich auf der Warteliste zur Herztransplantation und können akut versterben, wenn nicht schnell genug ein Spenderherz angeboten wird. Wenn alle operativen und medikamentösen Optionen ausgeschöpft sind und die terminal herzinsuffizienten Kinder im kardiogenen Schock verbleiben oder reanimationspflichtig werden, steht als letzte Behandlungsmöglichkeit die mechanische Kreislaufunterstützung (MCS) zur Verfügung. Dies ist eine drastische Therapie mit ungewissem Ausgang, immer die Perspektive einer Herztransplantation einschließend. Ehrliche und verständliche Elterngespräche, Familienbetreuung und “informed consent” sind vor der Durchführung der mechanischen Kreislaufunterstützung unerlässlich. Die verschiedenen MCS Formen bergen neben der Infektionsgefahr zwei wesentliche Komplikationsquellen. Zum einen ist es die Gefahr der Gerinnungsentgleisung, da bei jedem der Systeme eine Antikoagulation mit genauester Steuerung notwendig ist, um den schmalen Grat zwischen Thromboembolie und Blutung zu meistern.<sup>26,27</sup> Zum anderen besteht die Gefahr eines Kapillarlecksyndromes (CLS), welches insbesondere bei kleinen Kindern mit HLM-Operation oder ECMO-Unterstützung limitierend wirken kann.<sup>28,29</sup>

#### **3.3.2. Herzlungenmaschine**

Die Komponenten der Herzlungenmaschine (HLM) für die intraoperative Kreislaufunterstützung bei Säuglingen und Kleinkindern unterscheiden sich wesentlich von der HLM für Erwachsene. Das liegt zum einen an den sehr kleinen Körperverhältnissen, zum anderen an den sehr unterschiedlichen hämodynamischen und anatomischen Gegebenheiten der Kinder. Das kleinste Frühgeborene, welches im Deutschen

Herzzentrum Berlin (DHZB) mittels HLM erfolgreich operiert worden war hatte ein Körpergewicht von 1730 Gramm. Damit der Fremdoberflächenkontakt des Blutes möglichst klein gehalten werden kann, müssen möglichst kurze Schlauchverbindungen und ein möglichst geringes Priming-Volumen angestrebt werden. Gewichts- und blutflußabhängige Kinderoxygenatoren werden ebenso von der Industrie angeboten, wie flexible venöse Kinderreservoirs und sogenannte High-flow-Kanülen. Aus anatomischer Notwendigkeit heraus müssen manche Kinder mit komplexen Vitien, die insbesondere die Aorta ascendens und den Aortenbogen mit betreffen, in tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand operiert werden. Es sind speziell diese Säuglinge, die neben der Hypothermie mit Kreislaufstillstand oftmals auch lange Bypasszeiten zur Operation benötigen, die nicht selten postoperativ ein ausgeprägtes Kapillarlecksyndrom entwickeln, welches in den ersten Tagen auf der Intensivstation unterschiedliche Probleme verursacht. Das sogenannte Postperfusionssyndrom ist ein Sammelbegriff für verschiedene Komplikationen nach HLM, der neben der gesteigerten Zellmembranpermeabilität mit CLS auch die Leukozytose, Fieber, Hämolyse und periphere Vasokonstriktion beinhaltet.

### **3.3.3. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**

Die ECMO wurde im Jahre 1974 durch den Chirurgen R. H. Bartlett eingeführt und seither an über 15000 Neugeborenen mit schwerem Lungenversagen eingesetzt.<sup>18,30</sup> Zur Kanülierung werden in der Regel die rechtsseitigen Halsgefäße gewählt. Ist nur die partiell ausgefallene Lungenfunktion zu unterstützen, so kann veno-venöse ECMO genutzt werden. Muss zusätzlich die Kreislauffunktion ersetzt werden, so wird veno-arterielle ECMO eingesetzt. Von 1990 bis 2002 wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin mehr als 70 Kinder bis 17 Jahre mit ECMO behandelt. Durch die 12-jährige Zeitspanne und den erheblichen Alters- und Indikationsunterschied weisen die eingesetzten ECMO-Kreislaufsysteme eine große Modifikationsbreite auf. Die Grundbestandteile des Systems sind in Abb. 1 dargestellt. Oft wurde in der Vergangenheit ein Kardiotomiereservoir mit Saugung und integrierter Retransfusion für Mediastinaldrainagenblut oder ein Vent-Sauger zur Entlastung des linken Vorhofes zwischengeschaltet.

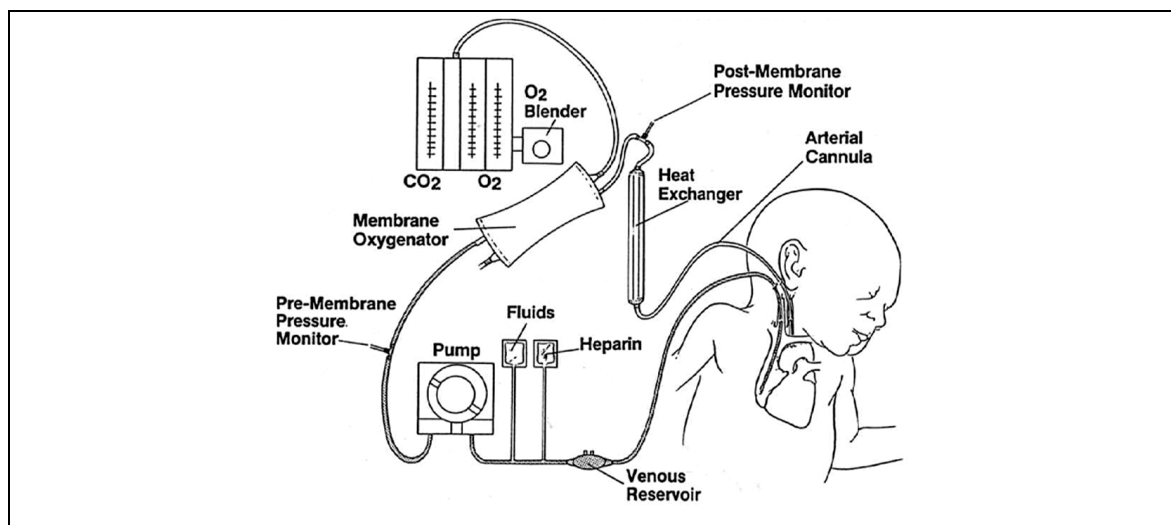
Für Säuglinge bis zu fünf Kilogramm Körpergewicht enthielten unsere ECMO-Kreisläufe einen 1/4“ venösen Abfuhrschlauch, ein kollabierbares venöses Reservoir

(Jostra, Hirrlingen, Deutschland oder Medtronic, Anaheim, CA, USA), einen 50 cc Zentrifugalpumpenkopf (Medtronic, Eden, Prairie, MN, USA) ein 1/4" flow probe (Medtronic), einen 1/4" arteriellen Zufuhrschlauch und einen Kinderfilter (Dideco D 736, Dideco, Mirandola, Italien).

Für Kinder zwischen fünf und 15 kg Körpergewicht enthielten die Kreisläufe einen 3/8" venösen Abfuhrschlauch, Kinder mit einem Körpergewicht oberhalb von 15 kg erhielten einen 80 cc Zentrifugalpumpenkopf, eine 3/8" flow probe, einen 3/8" arteriellen Zufuhrschlauch und einen arteriellen Kinderfilter (Dideco D 734).

Wenn eine aktive linksatriale Vent-Entlastung oder mediastinale Retransfusion nötig war, wurde ein heparinbeschichtetes Reservoir (Jostra oder Medtronic) dazu geschaltet.

Zur Oxygenierung wurden entweder Flat sheet Oxygenatoren (Jostra M 16, SciMed 1500, 2500, Ultrox I oder III) oder heparinbeschichtete Kapillar-Membran-Oxygenatoren (Minimax, Maxima) genutzt (Jostra AG, Hirrlingen, Deutschland oder Medtronic, Anaheim, CA, USA oder AVECOR, Plymouth, MN, USA).

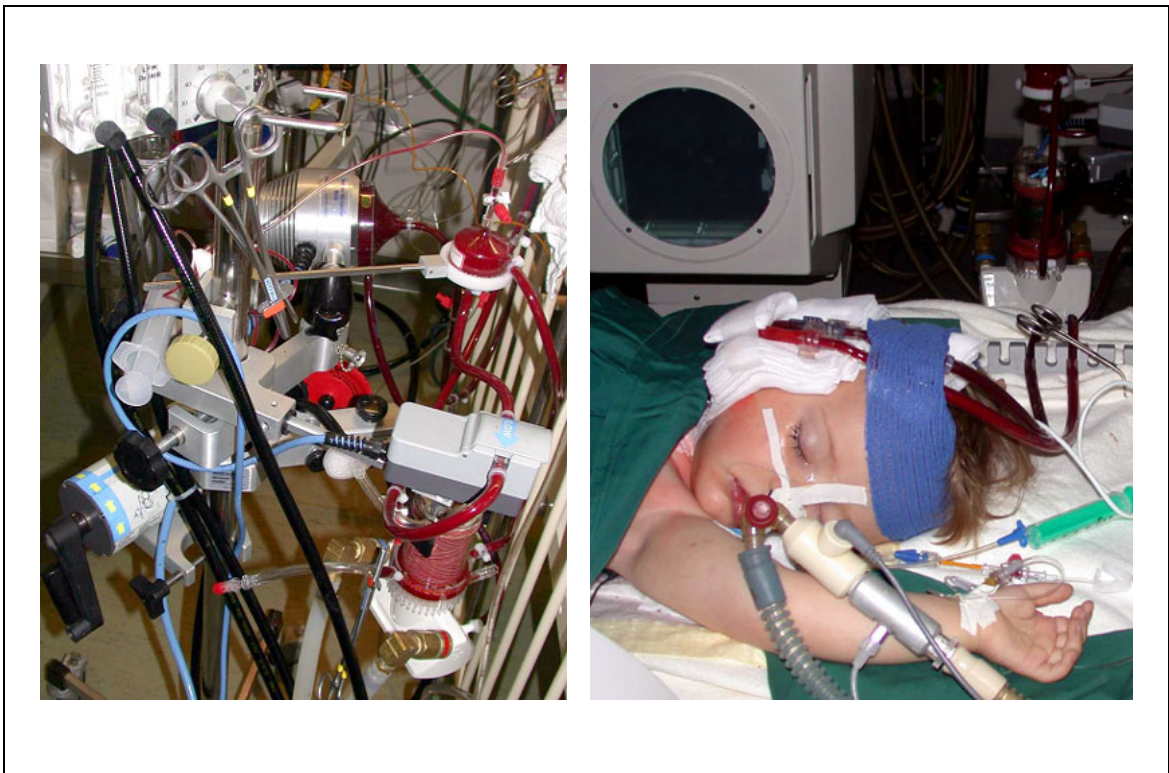


*Abb. 1: Grundbestandteile einer veno-arteriellen ECMO: Das System besteht aus einem venösen Abfuhrschlauch, dem venösen Reservoir, dem Zentrifugalpumpenkopf, dem Oxygenator mit integriertem Wärmeaustauscher, dem arteriellen Filter und dem arteriellen Zufuhrschlauch. Mit Ausnahme des Silikon-Membran-Oxygenators sind alle Teile Heparin-beschichtet.*

Die Maschine wurde vor dem Anschluss des Patienten mit Human Albumin 20 %, Frischplasma, Erythrozytenkonzentrat und Natriumbikarbonat gefüllt. Es wurde ein

Hämatokrit von 30 %, ein onkotischer Druck von mehr als 15 mmHg und eine physiologische Elektrolytkonzentration angestrebt. Heparin wurde hinzugefügt, um eine ACT (activated clotting time) von etwa 200 Sekunden zu erreichen.

Wenn die ECMO angeschlossen wurde, weil die Entwöhnung von der HLM nicht gelang, wurden die kardialen Kanülen intrathorakal belassen. Bei überwiegend pulmonaler Indikation oder wenn eine kurzzeitige Entwöhnung von der HLM gelungen war, wurde eine rechts-zervikale Kanülierung vorgenommen und der Thorax verschlossen. Der absolute ECMO-Fluß lag zwischen 0,2 und 3,5 l/min, welches einem Fluss von 60 bis 250 ml/kg KG/min entsprach und in Abhängigkeit der residuellen Herzleistung gesteuert wurde.



*Abb. 2: ECMO-Einheit (links) und zwei-jähriges Kind, welches postoperativ unter ECMO in das Herzkatheterlabor gebracht wurde (rechts). Mit den dortigen Mitteln konnte das Problem erkannt und durch Stentimplantationen behoben werden. Die Oxygenierung wurde dadurch möglich und die ECMO-Entwöhnung gelang wenige Tage später.*

Blutungen und Plättchendestruktion an den Fremdflächen erfordern die regelmäßige Zufuhr von Thrombozytenkonzentraten, um die Plättchenzahl über 100/nl zu halten. Wegen des häufigen Kapillarlecksyndromes ist eine ausgeglichene oder negative

Flüssigkeitsbilanz unter ECMO oftmals schwierig. Komplikationen wie Krampfanfälle, zerebrale Embolien, Nierenversagen, Verbrauchskoagulopathie sind in der Literatur leider nicht selten beschrieben. Kinder haben in etwa 15% sensorineurale Ausfälle und in bis zu 20% eine retardierte Entwicklung.<sup>26,31</sup> In der Kinderkardiologie wurde ECMO insbesondere zur postoperativen Unterstützung bei schwerer kardialer Dysfunktion, z.B. nach Herztransplantation oder Norwood-Operation eingesetzt.<sup>32-34</sup> Bei jungen Säuglingen mit shuntabhängiger Zirkulation wurde eine verbesserte Überlebensrate durch postoperatives ECMO berichtet. Es sind Überlebensraten von bis zu 61 % nach Postkardiotomie-ECMO beschrieben.<sup>35</sup> Entscheidend für den Erfolg einer derartigen Behandlung ist der rechtzeitige Beginn der Kreislaufunterstützung vor der endgültigen Endorganschädigung oder auf der Intensivstation vor dem Eintreten des Herzstillstandes.<sup>36</sup> Bei guter Lungenfunktion kann die Roller- oder Kreislumpumpe des ECMO-Systems ohne den Oxygenator verwendet werden. Das Bild, das aus Veröffentlichungen einzelner Autoren mit Bestleistungen entsteht, ist jedoch für die Durchschnittsbevölkerung wenig repräsentativ. Nachfolgend sind die Daten von 3282 kardial begründeten ECMO- Behandlungen aus dem ELSO-Register zusammengefasst. Selbst hier werden die Ergebnisse wohl noch überdurchschnittlich gut sein, da sich Zentren mit unzureichenden Ergebnissen möglicherweise nicht an dem freiwilligen Register beteiligten.

*Tab. 2: Zusammenfassung der 3282 ECMO Behandlungen, die aus kardialer Indikation zwischen 1989 – 2000 erfolgten und an das internationale Register gemeldet wurden. (ECLS Registry Report 2000).*

	n	Zeit (h) mean	Zeit (Tg) maximal	Überleben %
Angeborener Herzfehler	2358	114	49	38
Herzstillstand	81	101	22	20
Kardiogener Schock	90	115	37	36
Kardiomyopathie	206	154	47	46
Myokarditis	102	193	35	59
Sonstiges	445	133	39	39

Folgende Komplikationen wurden aus dem oben beschriebenen Kollektiv (n = 3282) berichtet: Chirurgische Blutung 29,5 %, Oxygenator Versagen 7,9 %, Kanülierungsprobleme 6,4 %, kultur-positive Infektionen 10,9 %, Hämolyse 6,8 %, Hirntod 6,2 %.

#### **3.3.4. Pneumatisch Pulsatiles Ventricular Assist Device (VAD)**

Pneumatisch pulsatile Unterstützungssysteme sind seit Mitte der 80er Jahre bei Erwachsenen mit terminalem Herzversagen im Einsatz. Die klinische Einführung des Berlin-Heart-Systemes erfolgte 1988 zunächst nur mit standardisierten Erwachsenensystemen mit einem Mindestschlagvolumen von 50 ml und Kippscheibenklappen. Aufgrund fehlender kindgerechter Systeme wurden diese Erwachsenensysteme auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt.<sup>37,38</sup> Der erste erfolgreiche Einsatz bei einem Kind unter 30 kg Körpergewicht wurde 1990 von Warnecke beschrieben. Der achtjährige Junge konnte nach 8 Unterstützungstagen erfolgreich transplantiert werden.<sup>39</sup> Versuche zur Miniaturisierung der verschiedenen pulsatilen VAD's scheiterten an der geforderten hohen Schlagfrequenz, dem hohen Kanülenwiderstand und der hohen Turbulenz und den vermehrten Scherkräften an der Grenzfläche; allesamt Probleme, die mit grosser Thrombosegefahr verbunden waren.<sup>40</sup> Eine Miniaturisierung war nur mit weiterer Forschung und Weiterentwicklung der Pumpen, der Kanülen und des Antriebes möglich. Ferner darf nicht verschwiegen werden, dass die meisten Firmen an der aufwendigen Forschung und Produktion unterschiedlich grosser Kinderpumpen wenig Interesse hatten, da diese Patientengruppe nur einen kleinen Markt darstellt. Bis heute ist von der FDA kein pneumatisch pulsatile VAD für Kinder zugelassen. In Deutschland entwickelten seit Anfang der 90er Jahre die Firmen BerlinHeart<sup>21</sup> und Medos<sup>41</sup> pulsatile VAD's für Kinder mit Schlagvolumina von 10 bis 60 ml. Die Details über die Kinderversion der Berlin Heart folgen in einem eigenen Kapitel (siehe 3.4.).

#### **3.3.5. Andere Unterstützungssysteme**

Die **Intraaortale Ballonpumpe (IABP)** besteht aus einem pulsatilen Antrieb und einem Ballon, welcher in die Aorta descendens eingebacht wird und sich pulssynchron nach dem Prinzip der Counterpulsation füllt und entleert. Diese Methode stellt ein Standardverfahren in der Erwachsenenintensivmedizin dar. Die Anwendung bei Kindern hat erhebliche Einschränkungen: Im Gegensatz zu den Erwachsenen erfolgt die

Implantation bei Kleinkindern nicht transkutan über die Arteria femoralis, sondern nur direkt mittels Thorakotomie. Die physiologischen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen, wie z.B. die höhere Elastizität der Aorta reduzieren den Kreislaufeffekt bei kleinen Kindern. Nach wie vor existieren nur wenige Berichte über IABP im Kindesalter. Das grösste Kollektiv wurde von Hawkins beschrieben und umfasst 43 Patienten im Alter von 5 Tagen bis 18 Jahren und weist eine erfolgreiche Entwöhnung von 51% bei 42 % Langzeitüberlebenden auf.<sup>42</sup> Andere Arbeiten berichten über 14 bis 29 Kinder, die Überlebensraten liegen zwischen 57 und 74 %.<sup>43,44</sup> Bei den Komplikationen ist u.a. die mesenteriale Ischämie zu nennen.

Von den vier in unserer Klinik mit IABP behandelten Kindern konnte nur bei einem 10-jährigen Mädchen mit LV-Versagen nach HTx durch eine 7-tägige IABP Behandlung eine wesentliche hämodynamische Verbesserung gesehen werden. Sie ist jetzt vier Jahre später in unserer regelmässigen ambulanten Betreuung und weist keinerlei Residualdefekte auf. Bei einem dreijährigen Kind verschlechterte sich unter IABP die Kreislaufsituation, so dass die Pumpe nach einer Stunde wieder entfernt werden mußte. Ein anderes Unterstützungssystem kam bei florider Sepsis und abszedierender Aortenklappenendokarditis zu diesem Zeitpunkt nicht in Frage. Bei zwei anderen Kindern verschlechterte sich unter IABP die Kreislaufsituation progredient, so dass auf ein anderes Kreislaufunterstützungssystem umgestellt wurde.

Die **Zentrifugalpumpe**, wie z.B. Bio-Medicus Biopump stellt bei intakter Lungenfunktion auch für Säuglinge und Kleinkinder die Alternative zu dem Berlin Heart oder dem Medos-System dar. Dabei handelt es sich um eine nicht-pulsatil arbeitende Zentrifugalpumpe (bis 5000 rpm; 0.5-8 l/min) ohne Klappen oder Diaphragma, die auch ein miniaturisiertes Schlauchsystem für Neugeborene bereit hält. Die Schlauchsysteme sind heparinbeschichtet und die Blutkontakfläche ist altersabhängig gering gehalten. Eine interne Batterie erlaubt Transport-Mobilität für ca. 45 Minuten.

**Weitere kardiale Assist Systeme:** In der Erwachsenenmedizin stehen eine Reihe weiterer implantierbarer Blutpumpen zur Verfügung. Das Novacor wurde 1984 und das HeartMate zwei Jahre später in die Klinik eingeführt. Das System Novacor-N100-LVAS (World Heart Inc., Oakland, CA, USA)<sup>45</sup> wurde bisher bei mehr als 1200 Erwachsenen und das TCI-Heart-Mate-System (Thoratec Corp., Woburn, MA, USA)



bei über 2500 Erwachsenen und einigen Jugendlichen implantiert.<sup>46,47,48</sup> Bei beiden Systemen sind die Blutpumpen hinter dem linken Musculus rectus abdominis in einer chirurgisch geschaffenen Muskeltasche gelagert. Es ist jedoch noch die perkutane Ausleitung einer kombinierten Energie- und Steuerungsleitung nötig, die die implantierte Blutpumpe mit den extern am Körper getragenen Kontroll- und Batterie-Einheiten verbindet.

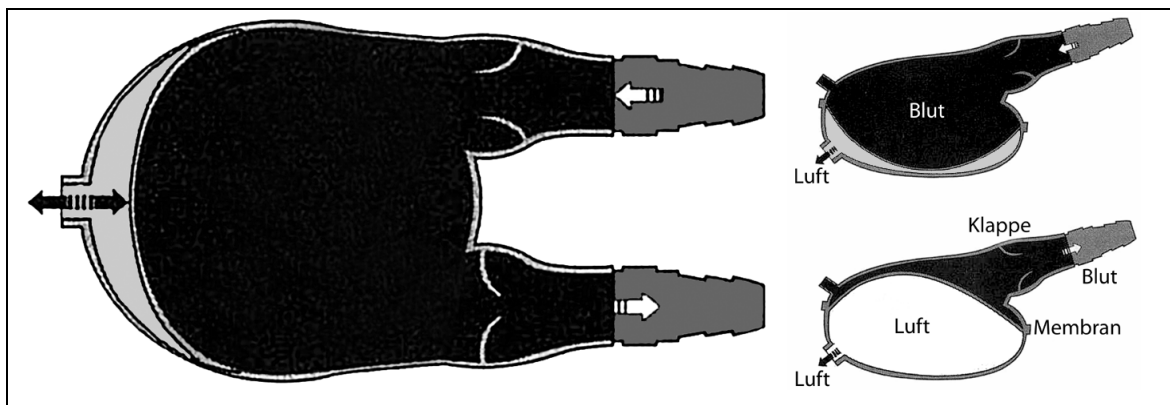
In den letzten vier Jahren fanden weitere Kreislaufunterstützungssysteme Einzug in die klinische Anwendung. Es handelt sich dabei um Axialpumpen, die einen nicht pulsatilen kontinuierlichen Blutfluss liefern und die Blutbewegung durch eine sehr schnell rotierende Schraube (Impeller) liefern. Dazu zählen das Micromed-DeBakey-LVAD (Micromed Technology Inc., Houston, TX, USA),<sup>49,50</sup> ferner das Jarvik-2000-LVAD (Jarvik Heart Inc., New York, NY, USA)<sup>51-54</sup> und das HeartMate-II-LVAD (Thoratec Corp., Woburn, MA, USA).<sup>55</sup> Bei diesen drei Systemen wird das Blut vom Apex des linken Ventrikels direkt in die Aorta descendens (oder je nach Kanülierung auch in die Aorta ascendens) ausgeworfen. Auch bei diesen Systemen ist die perkutane Ausleitung der kombinierten Steuerungs- und Energieversorgungszufuhr notwendig. Diese Systeme sind im Vergleich zu den zuvor genannten deutlich kleiner, so daß eine zukünftige Miniaturisierung für den Kinder-Einsatz durchaus vorstellbar ist. Seit einem Jahr ist ein weiteres Impella System in die klinische Anwendung eingeführt, welches für den pädiatrischen Bereich in Zukunft möglicherweise vielversprechend sein könnte: die Mikroaxialflusspumpe Impella Recover (Impella Cardiotechnik AG, Aachen, Deutschland).<sup>56,57</sup> Diese miniaturisierte Pumpe mit einem Aussendurchmesser von 6,4 mm liefert einen kontinuierlichen Blutfluss bis zu 4,5 l/min. Bisher ist sie jedoch nur als kurzzeitiges Überbrückungssystem für maximal 7 Tage zugelassen. Dieses System wird retrograd von der Aorta ascendens durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt. Auch hier ist ein perkutan ausgeleitetes Energie- und Steuerungskabel notwendig. Aufgrund der bisher sehr geringen klinischen Erfahrung ist noch kein abschliessendes Urteil über dieses System möglich. Wenn es sich im Einsatz bei Erwachsenen bewährt, ist eine Konstruktionsveränderung für den Einsatz bei kleinen Kindern vorstellbar. Jedoch wäre dann auch die Möglichkeit einer längerfristigen Unterstützungszeit wünschenswert.

Die ersten pulsatilen **vollimplantierbaren Kunstherzen** wurden kürzlich im Rahmen klinischer Studien bei Erwachsenen mit dem Ziel des lebenslangen Dauereinsatzes

zugelassen. Das Lion Heart LVAS (Arrow Intl., Reading, PA, USA) und das AbioCor Replacement Heart (Abiomed Inc., MA, USA) sind Systeme, bei denen sowohl die Blutpumpe, als auch die Steuer- und Energieeinheit intrakorporal liegen und die Energiezufuhr mittels eines transkutanen Energietransmissionssystems per Induktionsspule erfolgt.<sup>58,59</sup>

### 3.4. Kinderversion des Berlin Heart

Der Berlin Heart besteht aus einer pneumatisch angetriebenen extrakorporalen Blutpumpe, zwei Silikonkanülen zur venösen und arteriellen Verbindung zwischen Patient und Pumpe und einer Antriebseinheit, die die Blutpumpe mittels Luftinsufflation in Bewegung setzt. Die künstlichen Ventrikel werden durch eine Membran in eine Blut- und eine Luftkammer geteilt. Die kleinste Kunstherzkammer des Berlin Heart für Neugeborene und Säuglinge bis 8 kg Körpergewicht hat ein Schlagvolumen von 10 ml, Kleinkinder mit einem Körpergewicht zwischen 8 und 30 kg erhalten 25 oder 30 ml und die Kammern für größere Kinder und Jugendliche pumpen 50 respektive 60 ml pro Schlag.



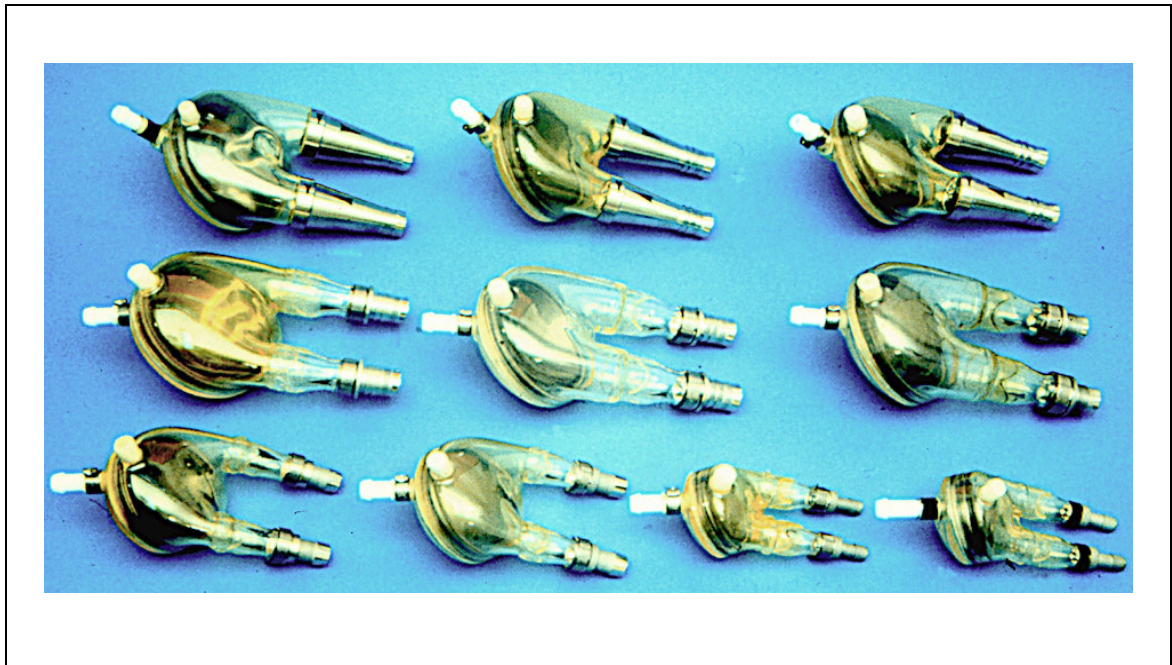
*Abb. 3: Funktionsprinzip des Berlin Heart:*

*Links: (Querschnitt) Aufsicht mit gefüllter Blutkammer.*

*Rechts: (Längsschnitte) Oben: Bluteinstrom in der Diastole. Unten: Blutausstrom in der Systole.*

Durch pneumatischen pulsatilen Antrieb wird das Blut durch die venöse Kanüle in der Blutkammer angesaugt und durch die arterielle Kanüle in den Körper zurückgepumpt.

An Ein- und Ausgang der künstlichen Ventrikel sind jeweils Klappen angebracht, die den Reflux verhindern. Bei den Pumpen für erwachsene Patienten handelt es sich um die bekannten mechanischen Kippscheibenprothesen, bei den miniaturisierten Kinderpumpen um Taschenklappen aus Polyurethan, die den Anforderungen auf dichten Schluß mit nur minimaler Regurgitation und einem geringen Totwassergebiet hinter den Klappentaschen genügen. Der Durchmesser der kleinsten Klappen beträgt 12 mm. Die Pumpkammern sind aus Polyurethan und besitzen seit 1994 eine Heparinbeschichtung nach dem Carmeda-Verfahren. Sie sind durchsichtig, so dass Thromben entdeckt werden können.<sup>25</sup>



*Abb. 4: Miniaturisierte Pumpkammern mit einem Schlagvolumen zwischen 10 und 50 ml.*

Der Antrieb mit Computerdisplay zur Steuerung ist fahrbar und verfügt über Batteriebetrieb, wodurch grössere Kinder eine gewisse Mobilität erhalten.



*Abb. 5: Auswahl von Silikonkanülen für Kinder mit einem Innendurchmesser von 3,2 - 12 mm, jeweils in 3 verschiedenen Grössen.*

*Von links:*

*1 - 3 Zur Kanülierung der großen Gefässe*

*4 - 6 Vorhofkanülen mit Körbchen verhindern das Wandansaugen*

*7 - 9 Apikale Kanülen gewährleisten die Entlastung des Ventrikels*

Bei den ersten Implantationen der Kinderpumpen standen noch keine speziell entwickelten Kanülen zur Verfügung. Es wurden die venösen und arteriellen HLM-Kanülen verwendet. Diese waren jedoch einerseits zu lang und boten damit zu viel Fremdkontaktfläche, zum anderen war keine sichere End- zu Seitfixierung im Gefäss möglich, die den Langzeitgebrauch bei wachem, mobilisiertem Kind erlaubte. Es wurden die Gefässlumina verengt oder bei kleinen Kindern weitgehend verlegt, so dass ein stufenweises Entwöhnen von der Pumpe bei Myokarderholung nicht möglich war.<sup>60</sup> Darüber hinaus war das Material zu steif für die Langzeitanwendung, es fehlte die inzwischen bewährte Dacronummantelung an der Hautaustrittsfläche und ferner fehlten Kanülen für den apikalen Einsatz. Abb. 5 zeigt einen Teil des Sortimentes der

inzwischen im Gebrauch befindlichen Kanülen. Der Innendurchmesser der kleinsten Kanülen beträgt 3,2 mm. Die Kanülierung erfolgt im Operationssaal in Intubationsnarkose unter Kreislautschutz durch die zuvor angeschlossene Herzlungenmaschine. An der Hautdurchtrittsstelle befindet sich um die Kanüle ein Dacronmantel, der das Einsprossen von Fibroblasten fördert und ascendierende Infektionen hemmt, wie sie bei zentralvenösen Verweilkathetern oder ECMO-Kanülen bekannt sind.

### **3.5. Indikationen zu mechanischer Kreislaufunterstützung im Kindesalter**

Der Indikationsstellung zur Kreislaufunterstützung im Kindesalter liegen im Gegensatz zu der Erwachsenenmedizin bisher keine gesicherten Daten, Maße oder Laborwerte zugrunde. Eine prophylaktische Kreislaufunterstützung ist im Kindesalter wegen geringer Erfahrung und unberechenbarer Spontanverläufe derzeit noch nicht gerechtfertigt. Erst wenn herzinsuffiziente Kinder trotz konservativ medikamentöser Maximaltherapie mit Diuretika, positiv inotropen Substanzen, Nachlastsenkern, Phosphodiesterasehemmern, Sedierung, Beatmung, Relaxierung etc. im kardiogenen Schock bleiben, stehen als ultima ratio in einigen Zentren Kreislaufunterstützungssysteme zur Verfügung. In den meisten Zentren wird in diesem Falle die ECMO genutzt, die jedoch keinen pulsatilen Fluß ermöglicht und sich nur als kurzfristige Überbrückung für ein bis zwei Wochen eignet.<sup>61-65</sup>

Die Gruppe der kreislaufunterstützten Kinder läßt sich in vier Subgruppen aufteilen:

**Kardiomyopathie:** Dabei handelt es sich überwiegend um die Form der dilatativen Kardiomyopathie. Im Kindesalter beinhaltet sie eine heterogene Gruppe von Krankheiten mit dem Leitsymptom des myokardialen Versagens bei schlecht kontraktile und oftmals erheblich dilatierten Ventrikeln. Häufig sind beide Ventrikel betroffen. Ursächlich können metabolische Erkrankungen oder chronische Myokarditiden sein.<sup>66</sup> Nach Ausschluß dieser Ursachen bleibt eine Gruppe „idiopathischer“ dilatativer Kardiomyopathien unklassifiziert.<sup>67</sup>

Die **Myokarditis** im Kindesalter kann sehr unterschiedliche Verlaufsformen aufweisen. Das Spektrum reicht von inapparent über verschiedene Grade der Herzinsuffizienz bis hin zum akuten Tod im Herzversagen. In diesen schweren Verlaufsformen hat die mechanische Kreislaufunterstützung eine wichtige und prognostisch günstige Indikation. Bei einigen Kindern mit akuter Myokarditis ist nach Erholung des Myokards die Entwöhnung und erfolgreiche Explantation des MCS gelungen.<sup>60,64,68,69</sup>

**Angeborene Herzfehler (postoperativ):** Wenn unmittelbar nach Palliativ- oder Korrekturoperation eine Entwöhnung von der HLM nicht möglich ist, kann eine längerfristig überbrückende Kreislaufunterstützung noch während laufender HLM erwogen werden.<sup>70,65,71-74</sup> Hier bietet sich die ECMO als Unterstützungssystem der ersten Wahl an. Sollte sich nach mehreren Tagen abzeichnen, dass es auf eine Langzeitunterstützung hinaus läuft, kann auf ein pneumatisch pulsatile System umkanüliert werden.

**Angeborene Herzfehler (end-stage):** Zwischen Kindern mit Ventrikelversagen bei primärer Kardiomyopathie und solchen mit Ventrikelversagen nach mehrfach vorausgegangenen Korrektur- oder Palliativoperationen wegen eines angeborenen Herzfehlers sollte aus folgenden Gründen unterschieden werden: Die Implantation des Kreislaufunterstützungssystems ist wegen Verwachsungen und besonders wegen anatomischer Besonderheiten, wie z.B. bei Senning-, Mustard- oder Fontankreisläufen bei der zweiten Gruppe erheblich schwieriger. Oftmals passen die Standardkanülen zur Langzeitunterstützung in Winkel und Form nicht optimal. Zum anderen haben die Kinder wegen Verwachsungen ein erhöhtes Blutungsrisiko. Es ist ferner bekannt, dass die HTx-Ergebnisse bei Kindern mit angeborenem Herzfehler deutlich schlechter ausfallen, als bei denen mit Kardiomyopathie, wobei in mehreren Studien als höchster Risikofaktor eine vorherige Thorakotomie angesehen wird.<sup>75,76</sup>



Neugeborenen, stärker als bei Erwachsenen,<sup>77</sup> da bei Unreife der meisten Komplementfaktoren der alternative Aktivierungsweg dominant ist. Ausserdem ist bei Säuglingen das Verhältnis von Blutvolumen zur Fremdmaterial-Oberfläche ungünstiger als bei Erwachsenen. Die gemeinsame Endstrecke ist die Bildung des terminalen Komplexes C5b6789, der letztendlich für die Lyse der Zielzellen verantwortlich ist. Aber auch die freigesetzten Anaphylatoxine C3a und C5a wirken im Rahmen der Entzündungsreaktion direkt auf die Zielzellen im Sinne einer Mediatorwirkung. Ein Teil ihrer vielfältigen Wirkungen ist schematisch in Ab. 7 dargestellt. Ihnen kommt bei der Entstehung des postoperativen Kapillarlecks eine besondere Rolle zu.<sup>78</sup>

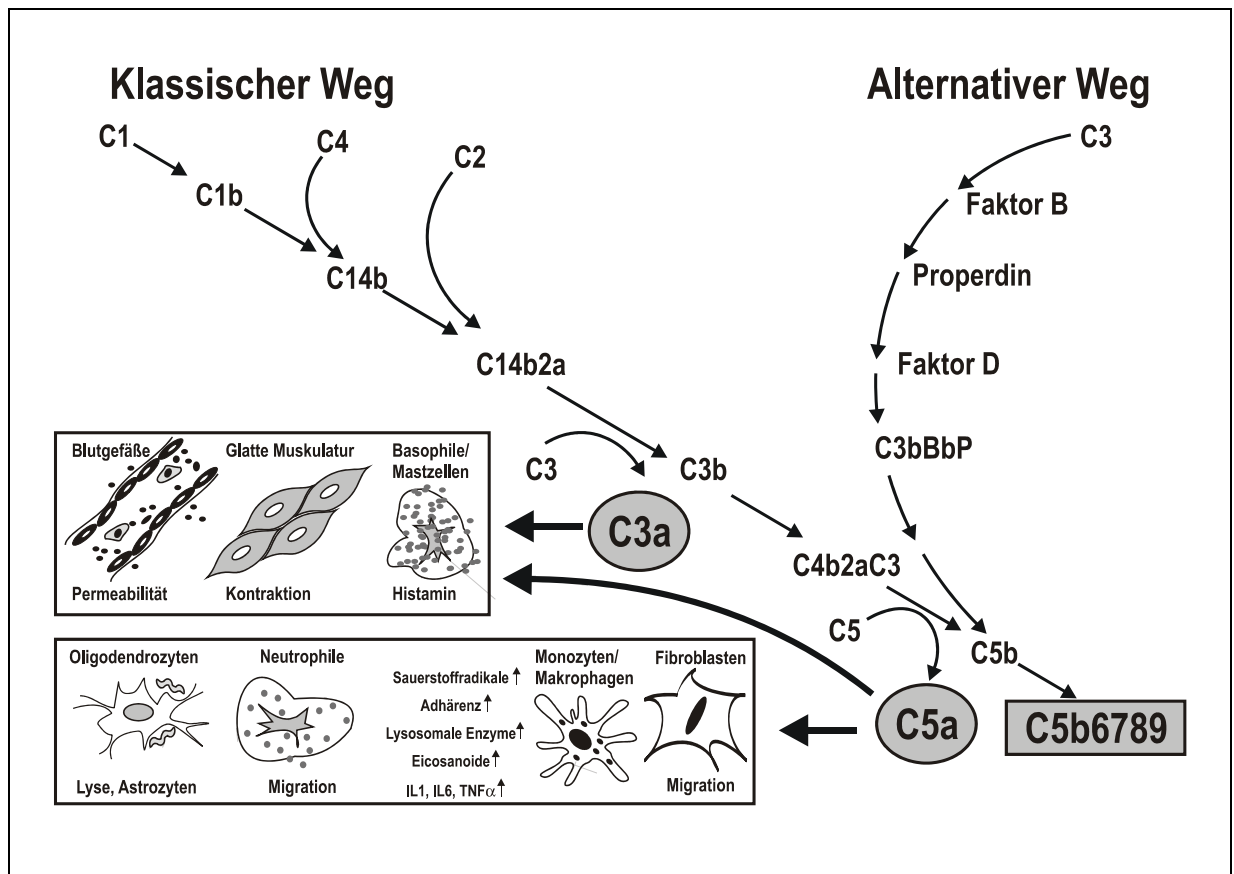


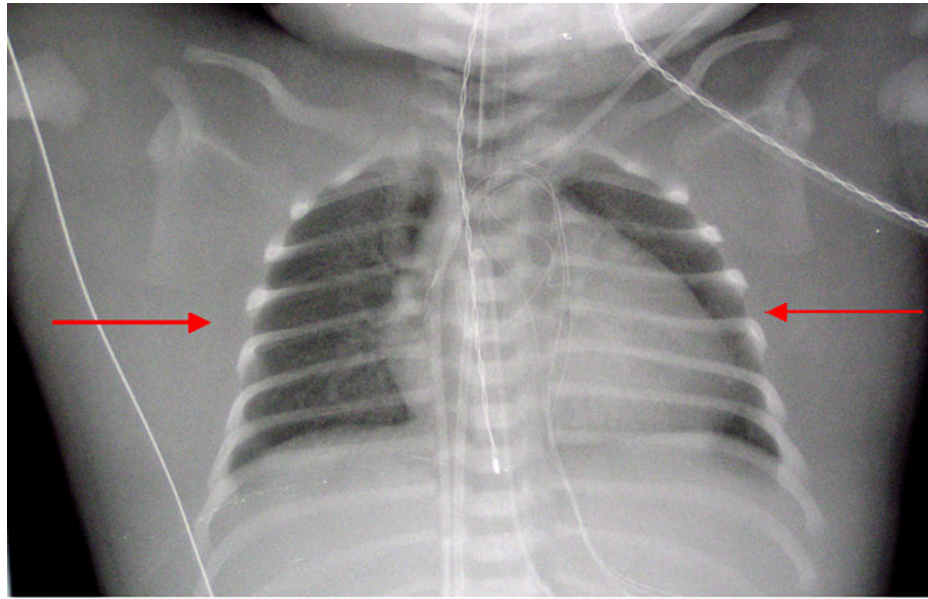
Abb.7: Vereinfachte Komplementkaskade und Wirkung der Anaphylatoxine C3a und C5a auf Zellen und Gewebe. Blutgefäße, glatte Muskulatur, Mastzellen und basophile Granulozyten reagieren auf C3a und C5a. Oligodendrozyten, neutrophile Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Fibroblasten reagieren vorrangig auf C5a.



Die kleinen Säuglinge, die eine besonders komplizierte Operation mit langer HLM-Zeit durchmachen, scheinen von dem CLS besonders betroffen zu sein. Mit jeder HLM-OP geht eine gewisse Gewebeschädigung einher. Es findet ein Fremdkontakt zwischen dem Blut des Kindes sowohl mit den HLM-Schläuchen, den Filtern und dem Oxygenator, als auch mit freier Luft statt. Die daraus folgende Kontakt- und Komplementaktivierung kann an der CLS-Entstehung Anteil haben.<sup>29,79-81</sup> Bekannt sind ferner die HLM-bedingte Freisetzung löslicher Adhäsionsmoleküle wie L- und P-Selectin, ICAM-1 und VCAM.<sup>82</sup> Auch die präoperative Aktivität des Komplementsystems beeinflusst das Ausmass des Kapillarlecks nach HLM.<sup>83</sup> Klinische Äquivalente dieser systemischen Entzündungsreaktion sind Ateminsuffizienz, Nierenversagen, Pankreatitis oder Multiorganversagen.<sup>78</sup>

### **3.6.2. Pathophysiologie und Symptomatik**

Das Kapillarlecksyndrom wurde erstmals von Clarkson et al. 1960 als rezidivierendes Auftreten von generalisierten Ödemen mit begleitendem letal verlaufendem Schock bei einer jungen Frau beschrieben.<sup>84</sup> Seit den 80er Jahren findet das systemische CLS vermehrt Interesse der Forschung, nachdem es in der Intensivmedizin nach HLM-Operation, Polytrauma, Verbrennung, Knochenmarktransplantation und Interleukin-2 – oder Chemotherapie in der Onkologie, ferner bei Zuständen von Ischämie und Reperfusion und bei Sepsis beschrieben wurde.<sup>85-87,88</sup> Das CLS ist gekennzeichnet durch eine massive Flüssigkeitsverschiebung vom Intravaskularraum zum Interstitium, welche durch einen Anstieg der Kapillarpermeabilität verursacht ist und zu einem hypotensiven Schock führt. Symptome sind generalisierte Ödeme, Aszites, Pleura- und Perikarderguß, starke Gewichtszunahme, Tachykardie und prärenales Nierenversagen. Bei Säuglingen nach HLM-Operation ist die intrathorakale Flüssigkeitseinlagerung gefürchtet, da es zu einer sogenannten „trockenen Tamponade“ mit Einflusstauung beider venösen Systeme kommen kann. Der Verzicht auf den primären Thoraxverschluss oder das sekundäre Wiedereröffnen des Thoraxes können notwendig werden.<sup>89</sup> Für zwei bis zehn Tage wird ein Spreizer zwischen die beiden Anteile des durch Längsinzision eröffneten Sternums geschoben und dadurch Platz für die intrathorakalen Strukturen geschaffen. Der sekundäre Thoraxverschluss erfolgt erst nach Rückbildung des CLS. Während dieser Tage müssen die Kinder sediert und maschinell beatmet bleiben und haben ein erhöhtes Infektionsrisiko.



*Abb. 8: Röntgenaufnahme eines beatmeten Säuglings am dritten Tag nach HLM-Operation mit ausgeprägtem CLS und erheblich verbreitertem Weichteilschatten (siehe Pfeile).*



*Abb. 9 : Sieben Tage altes beatmetes Neugeborenes nach HLM-Operation. Sternum und Haut sind noch nicht verschlossen, es bestehen generalisierte Oedeme.*

Die Erhöhung der Kapillarpermeabilität kann sowohl durch eine Entzündungsreaktion über frei werdende Mediatoren, als auch durch Hypoxie und Azidose hervorgerufen werden. Die Retraktion der Zytoskelettstruktur der Endothelzellen konnte in-vitro durch verschiedene Zytokine wie Interleukin-1, TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor) und Interferon  $\gamma$  für 24 Stunden und durch andere Mediatoren wie Histamin, Serotonin, Bradykinin, Anaphylatoxine, plättchenaktivierender Faktor und Leukotriene für eine Zeitspanne von wenigen Minuten bis einigen Stunden ausgelöst werden.<sup>90</sup> Die Wirkung einiger Entzündungsmediatoren auf die Endothelzellen beruht auf einer Kontraktion von intrazellulären kalziumabhängigen Aktinfilamenten im Endothel der Kapillaren und der postkapillaren Venolen, was zu breiteren interendothelialen Spalten führt und den Durchtritt von Proteinen und Flüssigkeit erhöht. Einige dieser Mediatoren beeinflussen zusätzlich die Proteinstruktur und damit die Barrierefunktion der Glycokalix. Andere Mediatoren wie die Anaphylatoxine wirken vorrangig über ihre chemotaktische und adhäsionssteigernde Wirkung auf Leukozyten, die dann auf Endothelzellen wirkende Endmediatoren wie freie Radikale und Interleukine freisetzen. Durch Hypoxie kommt es neben der ebenfalls vorhandenen Mediatorwirkung auch über eine intrazelluläre cAMP-Verarmung zu einer Veränderung der Zytoskelettstruktur der Endothelzellen.<sup>91</sup> Einige Autoren beobachten bei Patienten mit CLS eine verminderte Aktivität des C1-Esterase Inhibitors (C1-INH) und eine erhöhte Konzentration an Komplementspaltprodukten, weshalb eine Aktivierung des Komplementsystemes als eine Ursache diskutiert wird.<sup>85,88,92,93</sup> Da die Endothelien über eine grosse reparative Kapazität verfügen, normalisiert sich die Kapillarpermeabilität nach Wegfall der Stimulanzen in der Regel im Verlauf einiger Tage.

### **3.6.3. Kreislaufunterstützung und Kapillarleck**

Bei dem Einsatz von ECMO wurden von verschiedenen Autoren Komplementaktivierung beschrieben.<sup>94-99</sup> Dies hängt unter anderem mit der grossen Fremdoberfläche zusammen, die ähnlich wie bei der HLM durch den Oxygenator und die Schlauchsysteme bedingt ist. Ein begrenzender Faktor für die Fortführung von ECMO über die zweite Therapiewoche hinaus ist das systemische CLS. Könnte man das CLS verhindern, so wären auch mit ECMO deutlich längere Unterstützungszeiten, z.B. zur längeren Überbrückung der Wartezeit bis zur Herztransplantation vorstellbar.

#### 4. EIGENE FORSCHUNGSERGEBNISSE

##### 4.1. Faktoren, die das Kapillarleck beeinflussen

##### 4.1.2. Herzlungenmaschine

Das postoperative CLS ist Ausdruck einer systemischen sterilen Inflammationsreaktion, die durch den ausgedehnten Kontakt zwischen Patientenblut und Fremdoberfläche der HLM getriggert wird. Wir untersuchten prospektiv den prä- und postoperativen Verlauf von Kontakt- und Komplementsystem (C1q, C3, C4, C1-Inhibitor, Faktor B, Faktor XIIa) bei 11 herzoperierten Säuglingen ohne und 24 Säuglingen mit HLM. Es konnte nachgewiesen werden, dass obwohl bei allen Kindern eine Komplementaktivierung vorhanden war, diese signifikant ausgeprägter in der HLM-Gruppe stattfand. Der Abfall der Komplement- und Kontaktfaktoren war maximal während der Operation und 60 Minuten nach der Operation und war nach 48 Stunden reversibel.

*Tab. 3: Prä- intra- und postoperative Plasmakonzentration wichtiger Komplementfaktoren bei 24 herzoperierten Kindern mit und 11 herzoperierten Kindern ohne HLM. Median (Quartilen),  $p < 0.05$  Mann-Whitney U Test.*

	HLM	Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
<b>C1q (g/L)</b>	Ja	0,09 (0,06/0,10)	0,05 (0,04/0,06)	0,05 (0,04/0,06)
	Nein	0,07 (0,06/0,09)	0,01 (0,01/0,02)	0,03 (0,02/0,04)
	p	ns	0,001	0,02
<b>C4 (g/L)</b>	Ja	0,22 (0,17/0,30)	0,11 (0,01/0,17)	0,11 (0,07/0,21)
	Nein	0,22 (0,16/0,26)	0,01 (0,01/0,06)	0,10 (0,01/0,12)
	p	ns	0,001	ns
<b>C3a (µg/L)</b>	Ja	270 (175/530)	380 (210/620)	310 (235/405)
	Nein	335 (195/530)	947 (542/1065)	760 (560/1030)
	p	ns	0,008	0,004
<b>F XIIa (µg/L)</b>	Ja	2,3 (1,4/4,8)	3,1 (2,5/4,5)	2,1 (1,5/5,0)
	Nein	2,7 (1,0/4,4)	5,0 (3,1/6,6)	2,8 (1,5/5,0)
	p	ns	0,04	ns

Der intra- und postoperative Anstieg des Anaphylotoxins C3a war bei den HLM-Kindern stärker als bei den Kindern ohne HLM ausgeprägt. Die C1-INH Aktivität

unterschied sich in der Höhe des intraoperativen Abfalls innerhalb der beiden Gruppen ebenfalls signifikant und stieg postoperativ in beiden Gruppen kontinuierlich wieder an.

Die Kontaktaktivierung (Faktor XIIa, Präkallikrein) ließ sich nur in der HLM-Gruppe nachweisen, so dass belegt war, dass es nicht die Anästhesie oder die Operation an sich, sondern die HLM ist, die die inflammatorische Reaktion hervorruft.

Sonntag J, Dähnert I, **Stiller B**, Hetzer R, Lange PE. Complement and contact activation during cardiovascular operations in infants.  
Ann Thorac Surg 1998;65:525-31

#### **4.1.2. Alter, Bypassdauer und C1-Esterase Inhibitor (C1-INH)**

Bei 27 mit HLM operierten Säuglingen untersuchten wir prospektiv die CLS-Entstehung und die Komplement- und Kontaktaktivierung. Bei den 10 Kindern, die im späteren Verlauf ein Kapillarlecksyndrom (CLS) entwickelten, waren bereits 30 Minuten nach HLM-Beginn die C1-INH-Konzentration und -Aktivität niedriger und Faktor XIIa, C3a und C5a höher als bei den 17 Kindern, die später kein CLS entwickelten. Der maximale Anstieg der Anaphylotoxine und der Abfall des C1-INH fand also zu einem Zeitpunkt statt, an dem das CLS klinisch kaum nachweisbar war. Zum Zeitpunkt der maximalen klinischen Ausprägung des CLS, nach etwa 48 Stunden, waren kaum noch Unterschiede in der Aktivierung beider Systeme nachweisbar.

Neben der Frage nach dem Einfluß der HLM auf die CLS-Ausprägung gingen wir der Frage nach, wie der Verlauf und der zeitliche Zusammenhang mit C1-INH Konzentration und - Aktivität ist (siehe Abb. 10) und welche sonstigen Risikofaktoren das postoperative CLS im frühen Säuglingsalter begünstigen. Das Alter bei Operation und die Länge der HLM-Dauer wurden als Prädiktoren für das Entstehen eines CLS identifiziert. Dies bedeutet, dass der längere Trigger eine ausgeprägtere Entzündungsreaktion hervorruft, die an einer stärkeren Erhöhung der Kapillarpermeabilität ablesbar ist. So ist es nicht verwunderlich, dass während einer ECMO, die über mehrere Tage bei

Neugeborenen oder kleinen Kindern durchgeführt wird, ebenfalls eine schwere systemische Inflammation mit CLS beobachtet werden kann.

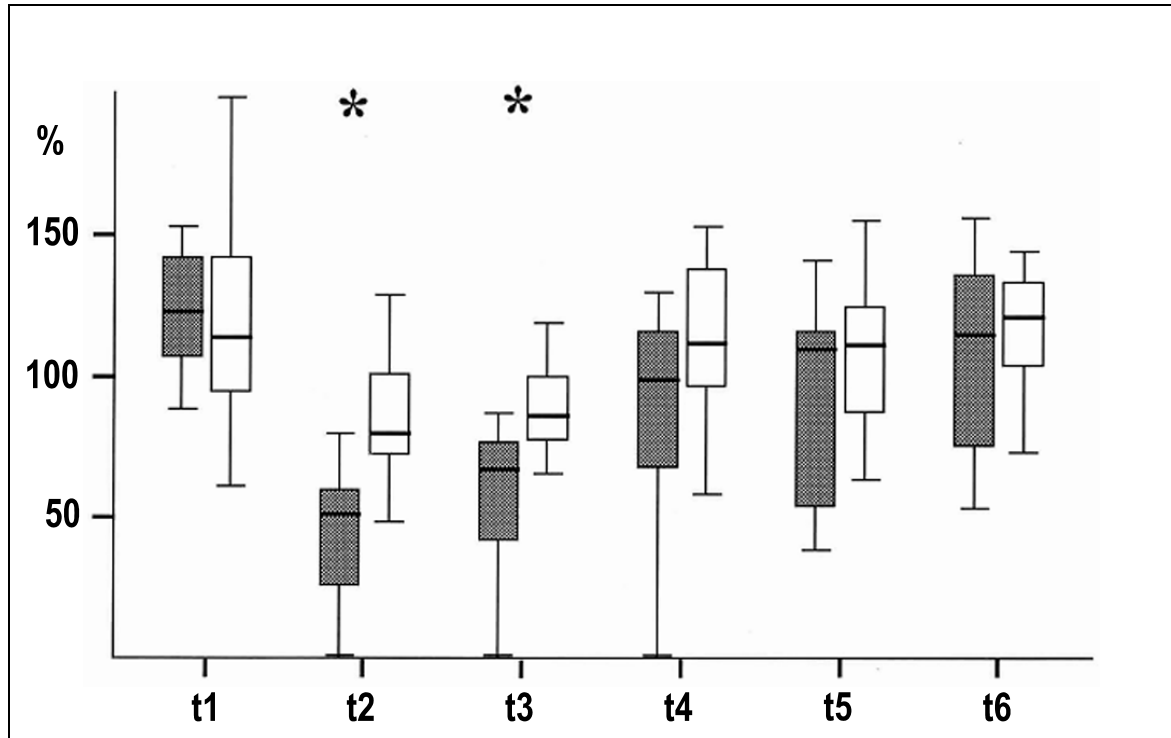


Abb 10: **C1-Esterase Inhibitor Aktivität im Plasma (%)** bei 10 herzoperierten Kindern mit CLS (dunkle Boxen) und 17 Kindern ohne CLS (weiße Boxen). Zeiten: t1 prä-operativ, t2 30 min nach HLM-Beginn, t3 postoperativ, t4 nach 24h, t5 nach 48 h, t6 nach 96 h. Box-Whiskers mit Median, Quartilen, Minimum und Maximum. \*  $p < 0,05$ .

Bei jüngeren Säuglingen ist die Kontaktaktivierung unter CPB stärker als bei größeren Kindern. Ein ungünstiges Verhältnis von Körpergewicht zu Fremdkontaktfläche erklärt das Maß der CLS Ausprägung nicht vollständig, sondern zusätzlich ist die bei Säuglingen relativ erhöhte Reagibilität des alternativen Aktivierungsweges mitverantwortlich. Die Aktivierung korrelierte mit der HLM-Zeit, nicht mit der Tiefe der Hypothermie. Bei Kindern mit CLS waren C1-INH Konzentration und –Aktivität niedriger als bei Kindern ohne CLS. Dagegen war beim CLS die Konzentration der Faktoren C3a, C5a und Faktor XIIa höher als bei Kindern ohne CLS. Diese Unterschiede waren bereits nach 30 minütiger HLM signifikant, also deutlich bevor das CLS klinisch sichtbar wurde.

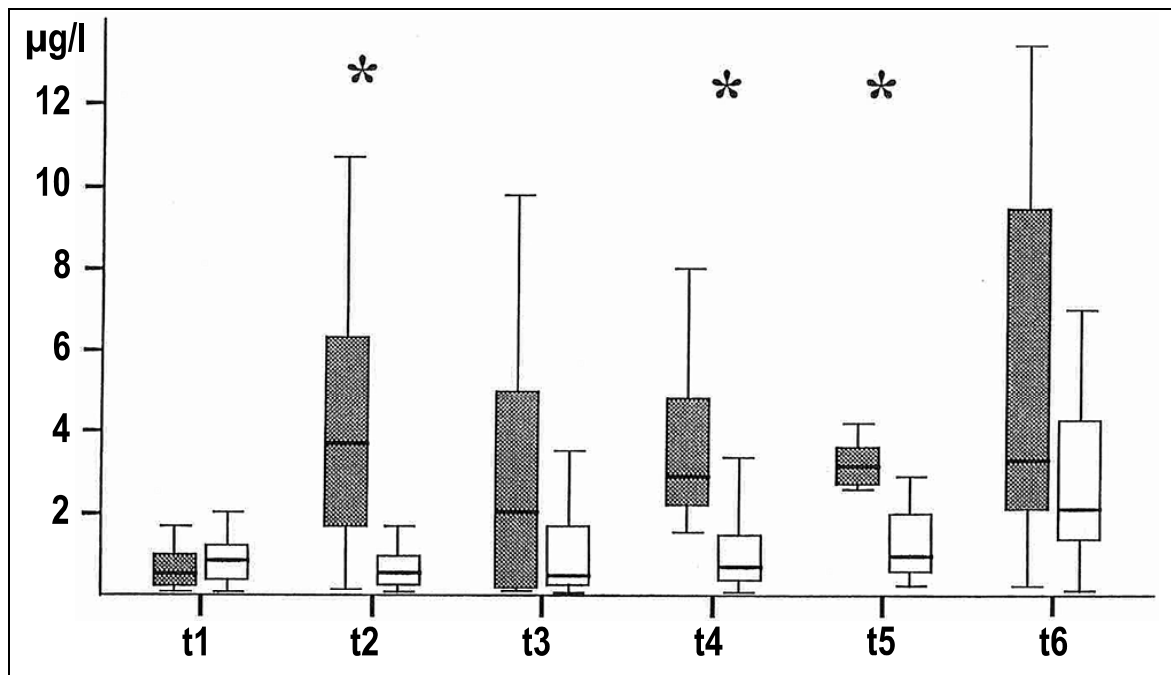


Abb 11: **C5a Konzentration** im Plasma ( $\mu\text{g/L}$ ) bei 10 herzoperierten Kindern mit CLS (dunkle Boxen) und 17 Kindern ohne CLS (weiße Boxen). Zeiten: t1 präoperativ, t2 30 min nach HLM-Beginn, t3 postoperativ, t4 nach 24h, t5 nach 48 h, t6 nach 96 h. Box-Whiskers mit Median, Quartilen, Minimum und Maximum. \*  $p < 0,05$ .

**Stiller B**, Sonntag J, Dähnert I, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Fischer T, Lange PE. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: Clinical outcome in comparison with complement activation and C1-Inhibitor.  
Intensive Care Med 2001;27:193-200

### Klinische Beobachtung

**Zentrifugalpumpe:** Bei der Unterstützung mittels Zentrifugalpumpe, bei der kein Oxygenator zwischen geschaltet ist und die Schlauchsysteme möglichst kurz gehalten werden, sehen wir die CLS- Ausprägung erst später und in geringerem Umfang als bei der klassischen ECMO.

**Pulsatiles VAD:** Bei den 56 mit Berlin Heart unterstützten Kindern haben wir während der Unterstützungszeit kein systembedingtes neues, jenseits des durch Schock und HLM-Operation initial während der ersten Tage bestehenden CLS beobachtet.

## 4.2. Unterstützung der Herzfunktion im Kindesalter

### 4.2.1. Einsatz von Ventrikulärem Assist Device bei Kindern

Da ECMO für die Langzeitunterstützung als Überbrückung zur HTx oder Myokard-erholung eine klare zeitliche Limitierung aufweist, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Weiterentwicklung der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz im Kindesalter mittels Berlin Heart. Von 1990 bis Februar 2003 wurden im DHZB 56 Kinder mit diesem System behandelt. Da es für das Kindesalter bislang keinen klar definierten Zeitpunkt zur Implantation der Kreislaufunterstützung gibt, wurde im Laufe der Jahre eine Auswahl an Parametern erarbeitet, die, wenn sie nach Ausnutzung aller medikamentösen Optionen bestehen bleiben, als Anhalt für die Indikation zur mechanischen Unterstützung gelten:

- Anhaltend schlechte periphere Zirkulation (Rekapillarisierungszeit >2 sec)
- Cardiac Index unter 2.0
- Gemischt venöse Sättigung < 38 %
- Persistierende metabolische Azidose
- Oligurie (<1 ml/kg/min)
- Ansteigender Sauerstoffbedarf unter Beatmung
- Echokardiographisch eingeschränkte myokardiale Funktion

1998 wurden in einer retrospektiven Analyse 28 Kinder mit Berlin Heart (Alter 6 Tage bis 16 Jahre) ausgewertet, bei denen im terminalen Herzversagen nach Reanimation die Herzfunktion mit dem parakorporalen pneumatischen VAD Berlin Heart unterstützt wurde. Zwölf dieser Kinder wurden unter laufender Reanimation mit Herzdruckmassage in den Operationssaal gebracht. Die Kinder wurden in drei Gruppen unterteilt: (1) Überbrückung zur Transplantation (n = 13 mit Kardiomyopathie, n = 5 mit Endstadien angeborener Herzfehler); (2) „Rescue“, wenn nach HLM-OP das Entwöhnen von der HLM nicht erfolgreich war (n = 4 postoperativ, n = 1 Transplantatversagen); (3) akute Myokarditis (n = 5).

Die Studie zeigte, dass auch Kinder eine langfristige Kreislaufunterstützung mit einem pneumatisch pulsatilen Device ohne Komplikationen überleben können. Die längste Unterstützungszeit betrug 98 Tage. Dreizehn Kinder überlebten bis zur HTx. Drei ent-



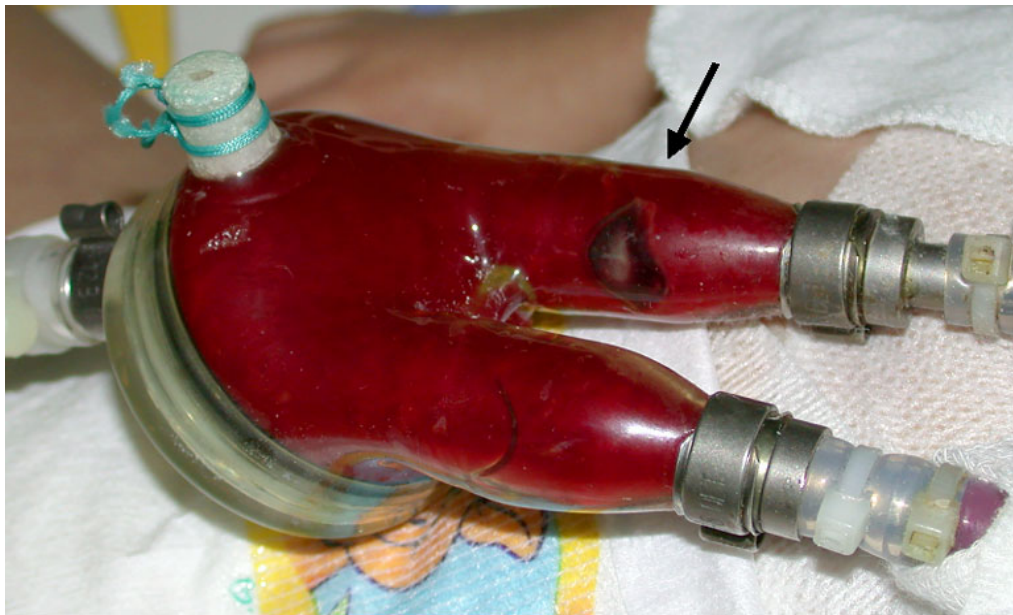
wöhnte Kinder konnten beweisen, dass es bei foudroyanter Myokarditis ein Erholungspotential gibt. Diese vom System wieder entwöhnten Kinder entwickelten in den folgenden Monaten und Jahren eine völlig normale eigene Herzfunktion. Zwölf Kinder starben am System, Todesursachen waren Schock, Multiorganversagen, Sepsis und Blutungen. Die unmittelbar postchirurgische Indikation des „rescue“ (Gruppe 2) nach mehrfach gescheiterten Abgangsversuchen von der HLM wurde analysiert. Da aus dieser Gruppe kein einziges Kind überlebte, wurde die Indikationsstellung neu überdacht. Diese Indikation wird im DHZB seither strenger gehandhabt und bleibt jenen Fällen vorbehalten, bei denen eine Myokarderholung noch möglich erscheint oder die Transplantation eine realistische Option darstellt. Ferner sollte die postoperative Blutung behoben werden. Das Multiorganversagen darf erst beginnend und nicht im Endstadium ausgeprägt sein. Wenn bereits ein totaler Verlust des Systemwiderstandes mit schwerstem Multiorganversagen besteht, ist eine längere Kreislaufunterstützung in der Regel nicht mehr erfolgversprechend. Wenn als „rescue“ nach gescheitertem Abgang von der HLM ein Kreislaufunterstützungssystem erwogen wird, so stellt in der Regel die ECMO das System der ersten Wahl dar. Wenn eine Langzeitunterstützung in der Warteperiode zur HTx notwendig wird, kann immer noch ein Berlin Heart nachgerüstet werden.

#### **4.2.2. Antikoagulation**

Obwohl seit 1994 am Berlin Heart alle Blutkontaktflächen heparinbeschichtet sind (Carmeda, Stockholm), wird die Antikoagulation bisher während der gesamten Unterstützungszeit im Kindesalter bisher mittels Heparinperfusor kontinuierlich aufrecht erhalten und mittels PTT (partieller Thromboplastinzeit) und ACT (activated clotting time) gesteuert, wobei die individuellen Zielbereiche in Abhängigkeit der globalen Gerinnungssituation und insbesondere der Thrombozytenzahl und -funktion in enger definierten Bereichen kurzfristig festgelegt werden. Das nachfolgende Schema zu Laborkontrollen und Steuerung der Gerinnung wurde im DHZB in den letzten 10 Jahren entwickelt.

*Tab. 4: Antikoagulationsschema für Kinder während der Unterstützung mittels Berlin Heart (Stand Februar 2003).*

Medikament	Dosis	Bemerkung
Heparin	400 - 1200 IU/kg/d	Beginn 8 Stunden postoperativ, wenn keine Blutung besteht. PTT 50-90 sec, ACT 140-160 sec, Thrombelastogramm
AT III	30 – 60 IE /kg	Substitution wenn < 70 %
ASS	0.5 -3 mg/kg/d	Beginn in der zweiten (oder dritten) Woche, wenn alle Drainagen entfernt sind. Dosis einschleichend, abhängig von den Thrombozytenfunktionstests
Dipyridamol	2 - 3 mg/kg/d	Beginn in der zweiten (oder dritten) Woche, wenn alle Drainagen entfernt sind. Dosis einschleichend, abhängig von Thrombozytenzahl (>100.000)



*Abb. 12: Pumpe mit 10 ml Schlagvolumen, die nach 5 Wochen komplikationslos ausgetauscht wurde, da sich ein teilweise flottierender 3 x 7 mm großer Thrombus im linken Auslassstutzen befand (siehe Pfeil).*

Eine Antikoagulation mit Cumarinderivaten, wie sie bei Erwachsenen mit Langzeit-Kreislaufunterstützung üblich ist, kann ebenso bei Jugendlichen erfolgen. Die tägliche Messung der Prothrombinzeit ist dabei unerlässlich. Bei fünf der 28 in der Studie beschriebenen Kinder wurde bei Thrombenbildung in der Pumpe die Pumpkammer ausgewechselt, um thromboembolische Komplikationen bei den Patienten zu vermeiden.

Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, **Stiller B**, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children.  
Ann Thorac Surg 1998; 66:1498-506

#### **4.2.3. Blutprodukte-Bedarf bei ECMO / pulsatilem VAD**

In einer retrospektiven Studie analysierten wir den Unterschied im Verbrauch von Blutprodukten zwischen Kindern, die mit ECMO (n = 34) und solchen die mit pulsatilem VAD (n = 30) unterstützt wurden. Dazu wurde der Verlauf dieser 64 Kinder untersucht, die danach ausgewählt waren, dass sie länger als 48 Stunden mechanische Kreislaufunterstützung erhielten. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß jedoch berücksichtigt werden, dass die beiden Verfahren nicht randomisiert zum Einsatz kamen: Die ECMO-Kinder waren jünger und leichter als die VAD-Kinder (ECMO: Gewicht median 9 kg, Alter 1,8 Jahre und Berlin Heart: Gewicht 25 kg, Alter 7,4 Jahre). Ferner wurde die ECMO häufiger unmittelbar an eine HLM-Operation angeschlossen, während das VAD häufiger bei nicht voroperierten Kindern mit Kardiomyopathie zur geplanten Langzeitunterstützung genutzt wurde. Jedoch unterschieden sich der Verlust und die Zufuhr an Blutprodukten so erheblich zwischen den beiden Gruppen, dass eine Analyse pro kg Körpergewicht sinnvoll erscheint.

Die Abbildungen 13 – 15 zeigen in der jeweils ersten Hälfte, dass die mittleren Werte von Thrombozyten und Fibrinogen in der Berlin Heart Gruppe höher als in der ECMO-Gruppe und die mittleren Werte von Hämoglobin mit denen der ECMO-Gruppe vergleichbar waren. Das wurde, wie die jeweils zweite Hälfte der Graphiken zeigt, mit einer signifikant geringeren Zufuhr von Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und Frischplasma erreicht.

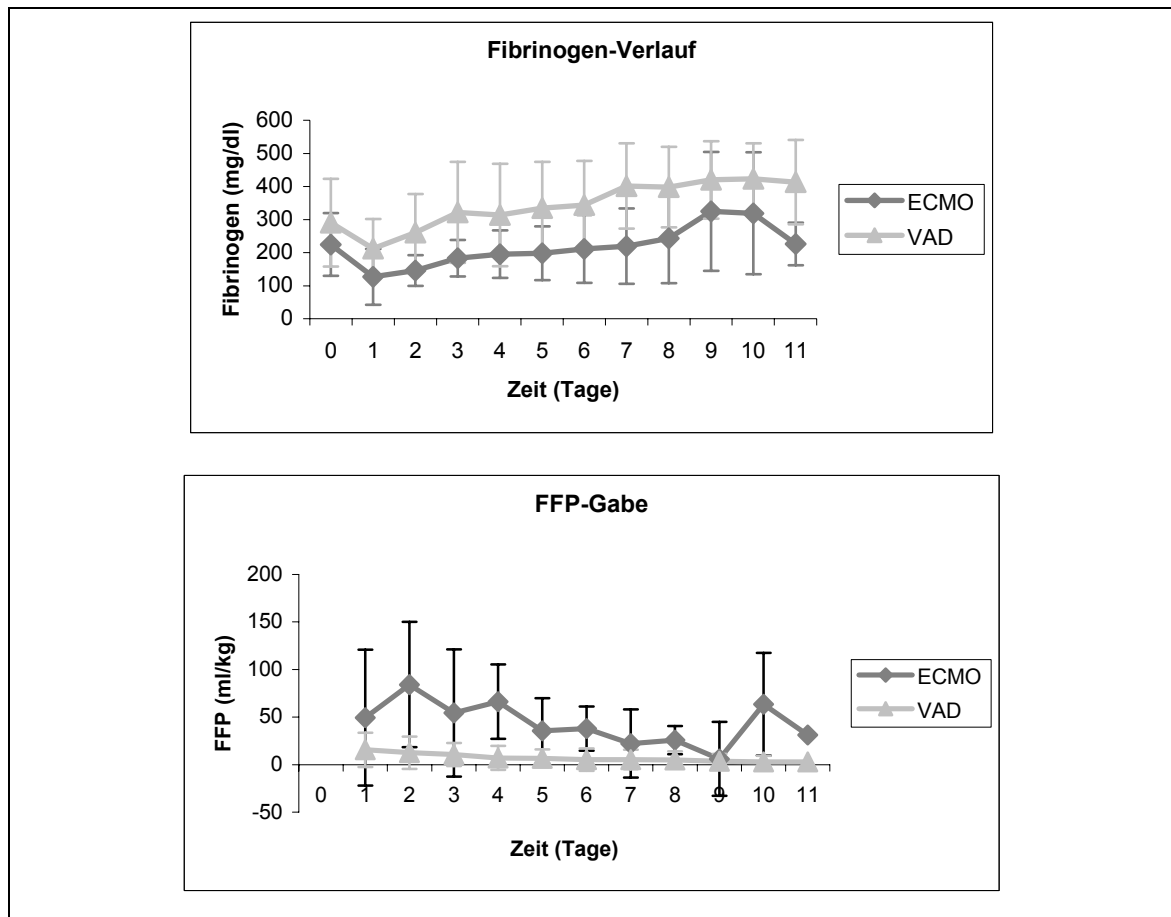


Abb. 13: Tägliche Fibrinogenkonzentration (Fibr.) in mg/dl und tägliche Substitution von Frischplasma (FFP; in ml/kg Körpergewicht) bei 34 Kindern mit ECMO und 30 Kindern mit VAD Unterstützung

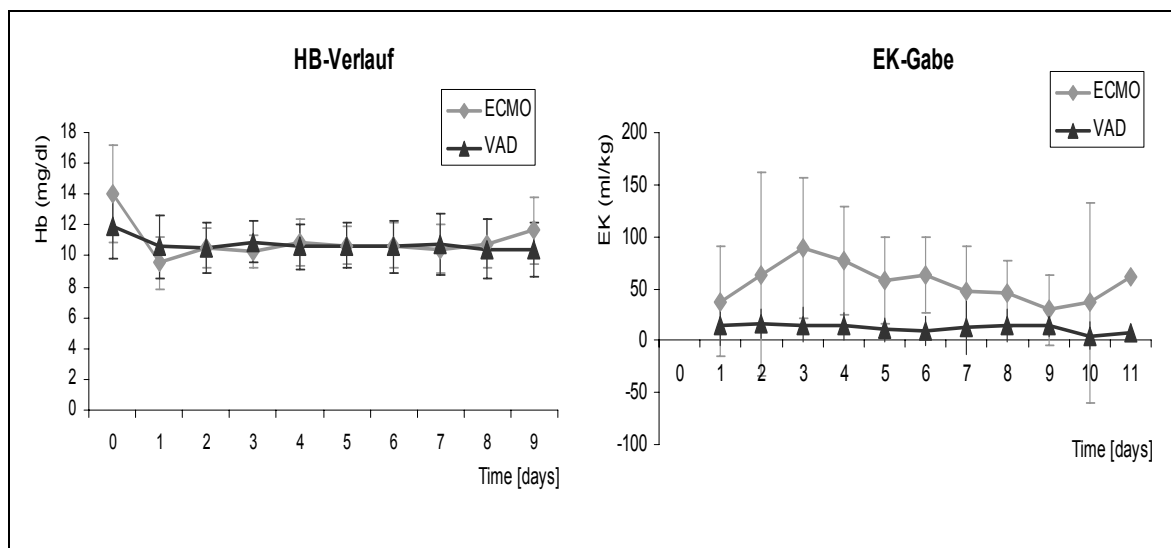


Abb. 14: Tägliche Hämoglobin (HB) Konzentration (mg/dl) und tägliche Transfusionsmenge von Erythrozytenkonzentrat (RBC; in ml/kg Körpergewicht) bei 34 Kindern mit ECMO und 30 Kindern mit VAD Unterstützung.

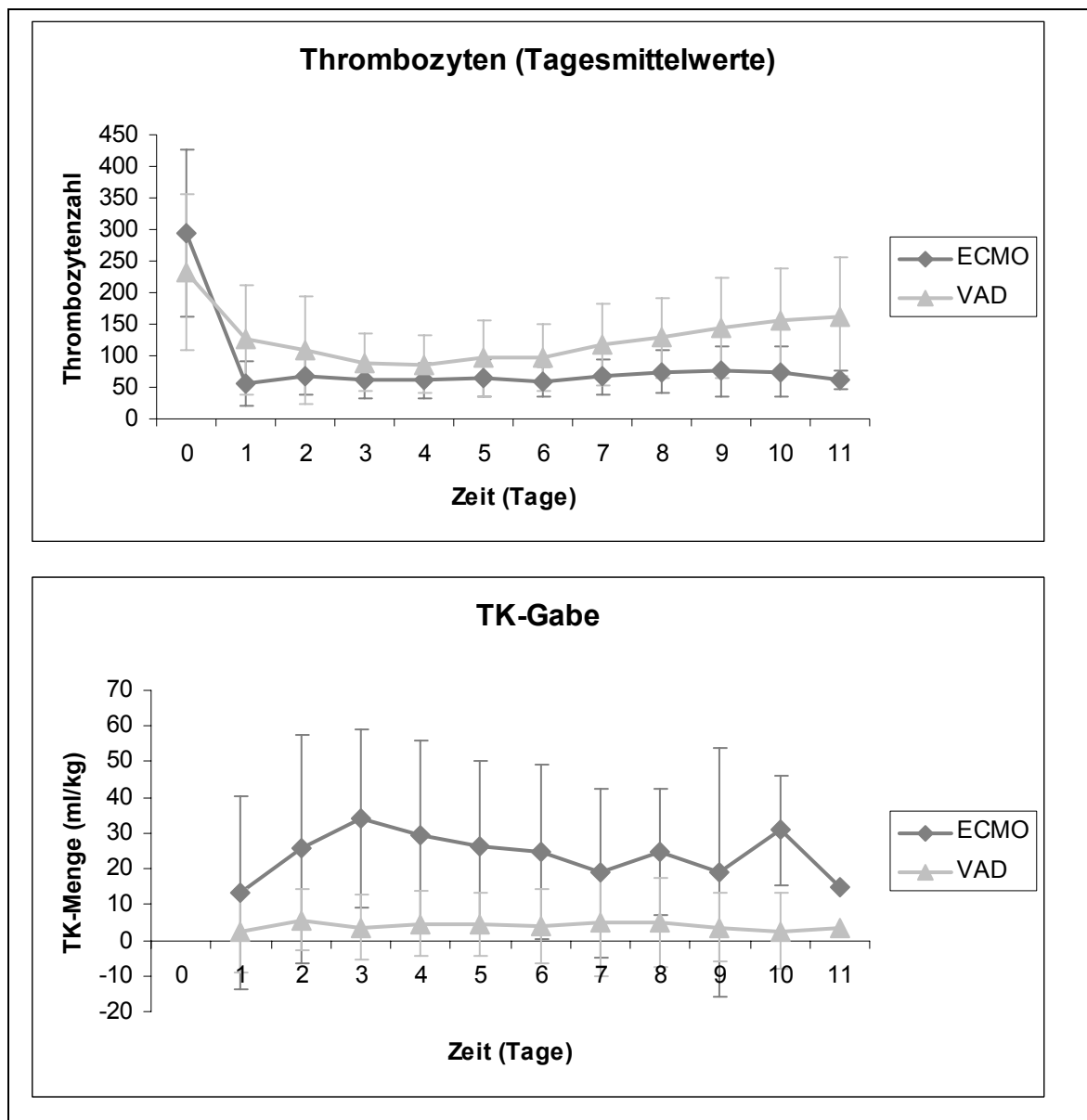


Abb. 15 Tägliche Thrombozytenanzahl (platelets, in 1000/ $\mu$ l) und tägliche Transfusionsmenge von Thrombozytenkonzentrat (PC; in ml/kg Körpergewicht) bei 34 Kindern mit ECMO und 30 Kindern mit VAD Unterstützung.

Auch diese Unterschiede an Verbrauch und Zufuhr von Blutprodukten tragen zu der geringeren CLS-Häufigkeit und der länger möglichen Unterstützungszeit in der Berlin Heart VAD-Gruppe bei.

#### 4.2.4. Behandlungsdauer, Verlauf, Komplikationen

Bis Ende Februar 2003 wurden im DHZB 56 Kinder ( 28 Jungen und 28 Mädchen) mit einem medianen Alter von 5,9 Jahren (Range 2 Tage – 17 Jahre) mittels pulsatilem VAD kreislaufunterstützt. Das Körpergewicht lag zwischen 2,2 und 81 kg (median 20 kg). Die Kreislaufunterstützungszeit variierte zwischen 1 und 250 Tagen (mean 25, median 12 Tage).

*Tab. 5: Patientendaten der sechs Kinder, die nach pulsatiler VAD-Unterstützung von der Pumpe entwöhnt mit dem eigenen Herzen nach Hause entlassen wurden.*

Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Geschlecht	Diagnose	Pumpen (ml li/re)	Unterstützung (Tage)	Ergebnis
1	5	16	M	Myokarditis	30/25	22	entwöhnt
2	6	23	W	Myokarditis	30/25	11	entwöhnt
3	1	10,3	M	Myokarditis	30/25	11	entwöhnt
4	1	9,5	W	Myokarditis	30/25	10	entwöhnt
5	14	37	M	DCMP	60/-	22	entwöhnt
6	4	17	W	M. Ebstein	30/25	17	postoperativ entwöhnt

34 Kinder wurden mittels BVAD und 22 mittels LVAD behandelt. 59 % der Kinder waren während der Unterstützungszeit extubiert und regelrecht spontanatmend. Von den 56 Kinder tragen Ende Februar 2003 aktuell 3 (5%) der Kinder ein VAD, 6 ( 10%) waren entwöhnt (siehe Tabelle 4), 21 (38%) waren herztransplantiert und 26 (47%) waren am VAD verstorben. Tabelle 6 zeigt die Komplikationen und die Todesursachen.

Alle Kinder erhielten ein staphylokokkenwirksames Antibiotikum zur Infektionsprophylaxe. Mit erweiterten Antibiotikagaben wurde sehr zurückhaltend umgegangen. Bei mehr als 1200 Pumpentagen aufgeteilt auf 56 Kinder trat keine Pilzinfektion und keine bakterielle Mediastinitis auf.

*Tab. 6. Von den 56 Kindern mit VAD-Unterstützung verstarben 24. Die Tabelle zeigt die Todesursachen und die sonstigen Komplikationen.*

Komplikation	Häufigkeit
Thromben in Pumpkammern ohne nachweisbare Embolie des Patienten	12 Patienten. Dies führte zu 22 Pumpenwechseln
Schwere Thromboembolie des Patienten	Zerebral 3, multipel 2 Patienten. Davon 4 mit Todesfolge
Peripherer Widerstandsverlust, Multiorganversagen, systemische Inflammationsreaktion	14 Patienten mit Todesfolge
Kanülendislokation	1 Patient mit Todesfolge
Blutungskomplikationen, (davon 2 intrazerebral)	5 Patienten mit Todesfolge
Blutung, die eine Re-Thorakotomie erforderte	15 Patienten ohne Todesfolge
Lungenödem	1 Patient ohne Todesfolge. Nach Nutzung einer größeren LV-Pumpe Besserung
Mediastinitis	Keine
Technisches Versagen	Keines

#### 4.2.5. Überbrückung zur Transplantation

Die Überlebensrate und Lebensqualität von Kindern nach Herztransplantation hat sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate aller seit 1990 im DHZB herztransplantierten Kinder liegt bei 78 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Kinder, die zuvor mittels Berlin Heart unterstützt wurden weicht mit 72 % nicht wesentlich davon ab. Bei 95 herztransplantierten Kindern untersuchten wir, ob die pulsatile VAD-Unterstützung der Kinder vor Herztransplantation in Anbetracht der Spenderorgan-Knappheit gerechtfertigt oder sogar von Vorteil ist. Hierzu wurden die Langzeitergebnisse von drei Gruppen herztransplanterter Kinder verglichen: (I) Kinder, die zum Zeitpunkt des Organangebotes mit kompensierter Herzinsuffizienz zu Hause

waren ( $n = 33$ ). (II) Kinder, die zum Zeitpunkt des Organangebotes katecholaminabhängig und/oder beatmet stationär waren ( $n = 44$ ). (III) Kinder, die nach Reanimation mit einem pulsatilen VAD unterstützt wurden ( $n = 18$ ). Es gab zwischen diesen Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens.

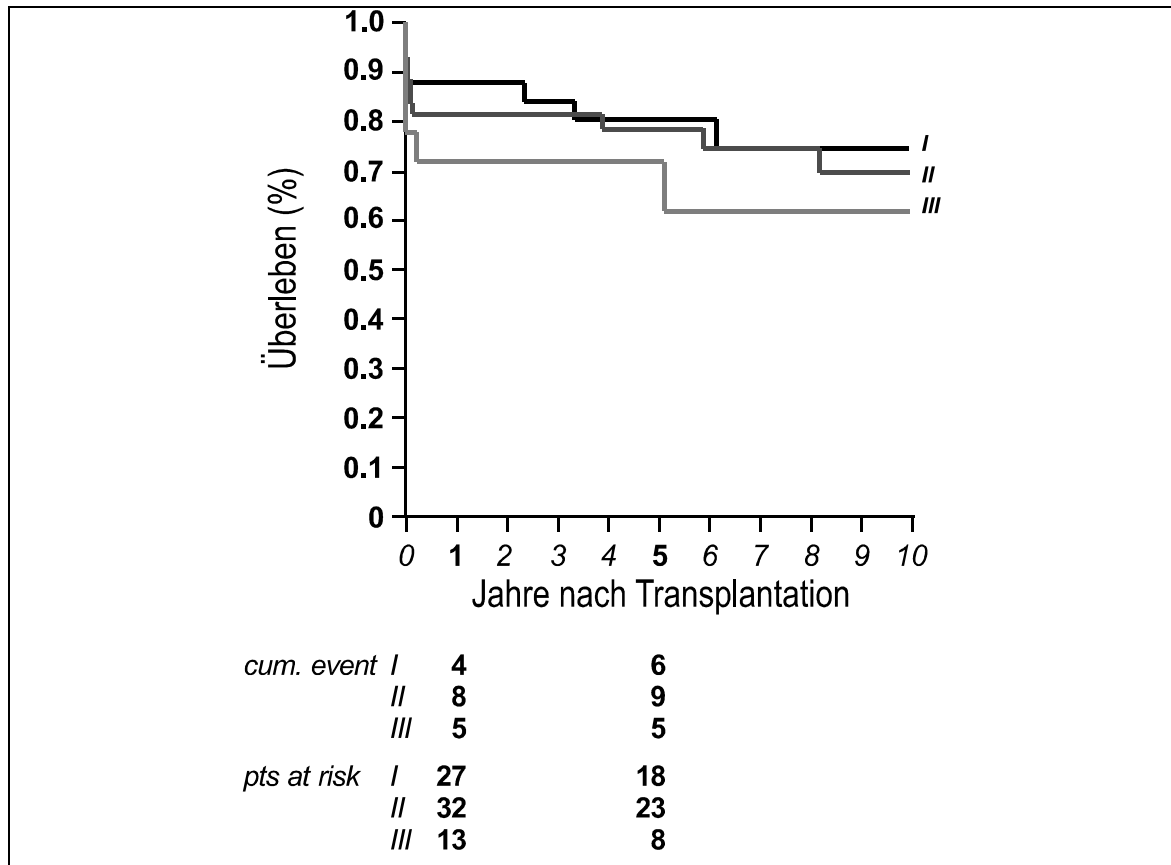


Abb16: Kumulative Überlebensrate nach Kaplan Maier für drei Subgruppen herztransplantierte Kinder. Die obere schwarze Kurve (I) zeigt das Überleben der Kinder der Gruppe I, welche elektiv transplantiert worden waren ( $n=33$ ). Die mittlere dunkelgraue Kurve (II) zeigt den Verlauf der Kinder, die zum Zeitpunkt des Organangebotes mit Katecholaminzufuhr und/oder künstlicher Beatmung stationär lagen ( $n=44$ ). Die untere hellgraue Kurve (III) zeigt den Verlauf der Kinder, welche zum Zeitpunkt des Organangebotes mittels Berlin Heart mechanisch kreislaufunterstützt wurden ( $n=18$ ). Kumulative Ereignisse (cum. events) und verbleibende Patienten (pts at risk) erleichtern die Beurteilung der Daten.

**Stiller B**, Hetzer R, Weng Y, Hummel M, Hennig E, Nagdyman N, Ewert P, Lehmkuhl H, Lange PE. Heart transplantation in children after mechanical circulatory support with pulsatile pneumatic assist device. J Heart Lung Transplant 2003;22:000



Im Gegensatz zu dem häufig schleichenden Verlauf bei Erwachsenen ist bei Kindern die Progredienz der dilatativen Kardiomyopathie oft rapide. Die Mehrzahl der Todesfälle tritt bei Kleinkindern innerhalb der ersten zwei Monate nach Diagnosestellung auf.<sup>67</sup> Die Wartezeit auf ein passendes Spenderherz ist bei Kindern häufig deutlich länger. Der Einsatz des pneumatisch pulsatilem Assist Devices erhöht die Chance von Kindern, die auf ein Spenderherz warten, die HTx auch zu erreichen.

### 4.3. Kreislaufunterstützung bei Myokarditis und Kardiomyopathie

Aus der Gruppe der kreislaufunterstützten Kinder besonders hervorzuheben sind Kinder mit strukturellen Erkrankungen des Myokard.

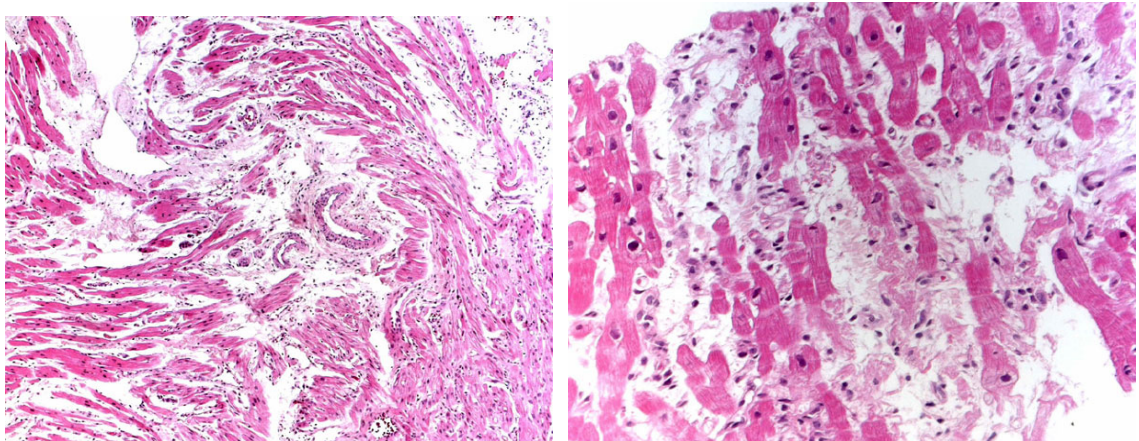
*Tab. 7. Patientendaten aus der Gruppe der Kinder mit Myokarditis und Kardiomyopathie und deren Ergebnisse. HTx: heart transplantation, \* 3 Kinder am VAD (Februar 2003).*

Gruppe	n	Alter (Jahre) mean	Gewicht (kg) mean	VAD (Tage) mean	Ergebnis HTx	Ergebnis Entwöhn- nung	Ergebnis Tod	Überleben %
Myokarditis	8	2	13	10	1	4	3	62
Kardio- myopathie	28	9	27	34	17	1	7	75*

#### 4.3.1. Schwere Myokarditis

Kinder mit foudroyanter Myokarditis und therapierefraktärem Kreislaufversagen, die mittels pulsatilem VAD kreislaufunterstützt wurden und deren Herzen sich innerhalb weniger Wochen erholten, stellten eine neue Herausforderung dar. In einer Myokarditis Fallstudie sind vier Kinder mit Reanimation, Myokardversagen bei foudroyanter Myokarditis und MCS mit dem Berlin Heart beschrieben. Drei von ihnen konnten nach einer Unterstützungszeit von 11 / 11 / 21 Tagen entwöhnt und später nach Hause entlassen werden und ein Kind musste bei mangelnder Erholung des Myokards herztransplantiert werden. Die Prozedur des Entwöhnens vom pulsatilem VAD war zu

diesem Zeitpunkt jedoch unbekannt. Da wir damals noch klassische HLM-Kanülen nutzten, die das Gefäßlumen teilweise ausfüllten und einen hohen Widerstand für das Herz boten, war ein schrittweises Abtrainieren vom pulsatilen VAD nicht möglich. So wurden die ersten beiden Kinder wie in dem u.g. Artikel beschrieben, über eine kurzzeitige ECMO-Phase mit reduziertem Fluss entwöhnt. Nach der Entwicklung neuer Kanülen, die durch ihre Spezialkonstruktion eine geringe Widerstandserhöhung verursachen, eröffneten sich neue Möglichkeiten. Inzwischen haben wir das Abtrainieren des sich erholenden Herzens vom pulsatilen VAD unter regelmässiger Echokardiographiekontrolle erlernt.



*Abb. 17: Histologischer Befund bei Myokarditis, Hämatoxylin-Eosin-Färbung, mit 100-facher Vergrößerung (links) und 400-facher Vergrößerung (rechts). In der Übersicht links zeigen sich perivaskulär Zeichen der Vaskulitis. Frische Herzmuskelzellen sind im Abbau begriffen. In der Detailaufnahme rechts zeigt sich die in weiten Teilen aufgelöste Myokardtextur. Die Myozytolyse ist kombiniert mit beginnenden reparativen Vorgängen.*

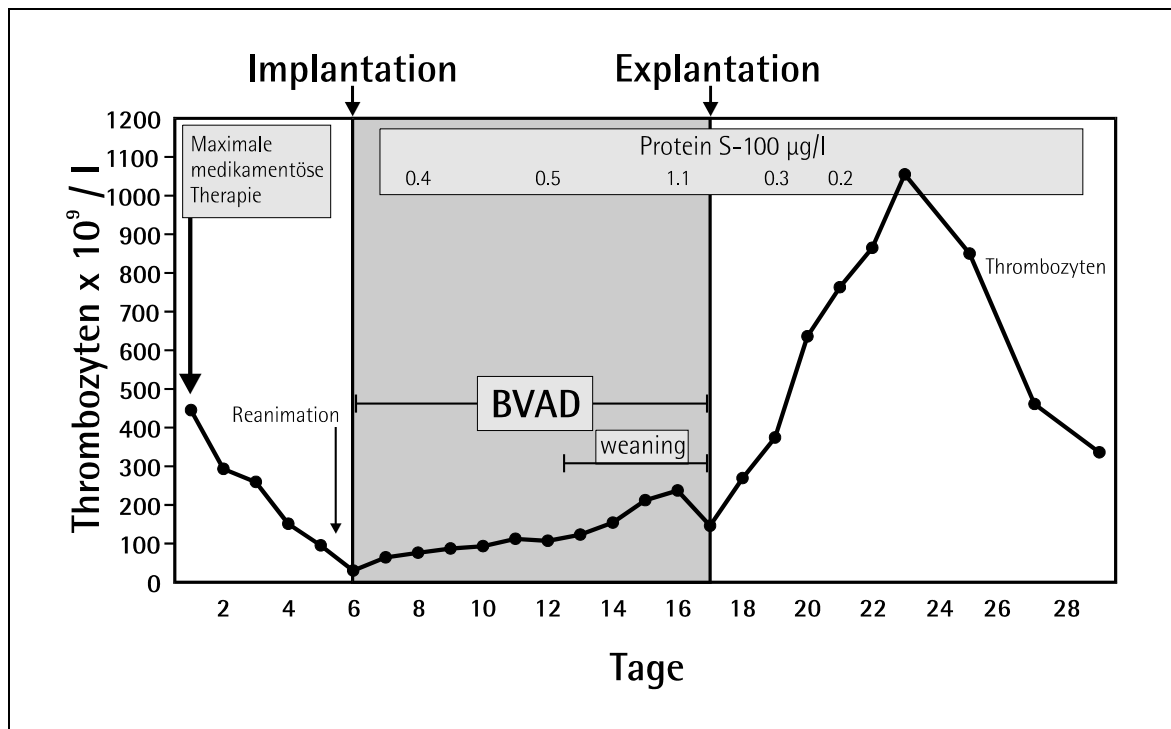


Abb. 18: Klinischer Verlauf eines 15-Monate alten Jungen mit akuter Myokarditis. Nach 12-tägiger biventrikulärer Kreislaufunterstützung war eine Entwöhnung vom Berlin Heart erfolgreich. Die Thrombozytenzahl sank in den Tagen vor Implantation des Berlin Heart unter schwerster Kreislaufdepression, hochdosierter Katecholaminzufuhr und Reanimation weiter ab, um nach Wiederherstellung adäquater Kreislaufverhältnisse mittels Berlin Heart ohne Thrombozytensubstitution schrittweise auf normale Werte zu klettern. Die serielle Messung des Neuromarkers Protein-S-100 zeigt unter Kunstherzunterstützung altersentsprechend normale Werte.

Stiller B, Dähnert I, Weng YG, Hennig E, Hetzer R, Lange PE.

Children may survive severe myocarditis with prolonged use of biventricular assist devices. Heart 1999;82:237-240.

#### 4.3.2. Dilatative Kardiomyopathie

Im DHZB unterstützten wir Kinder mit Kardiomyopathie nach Versagen aller anderen Möglichkeiten primär nicht mit der ECMO oder Kreislumpumpe, sondern mit dem pneumatisch pulsatilen VAD. Damit konnten wir in dieser Gruppe eine mittlere Wartezeitüberbrückung von 34 Tagen erreichen (siehe Tabelle 7). Anders als bei

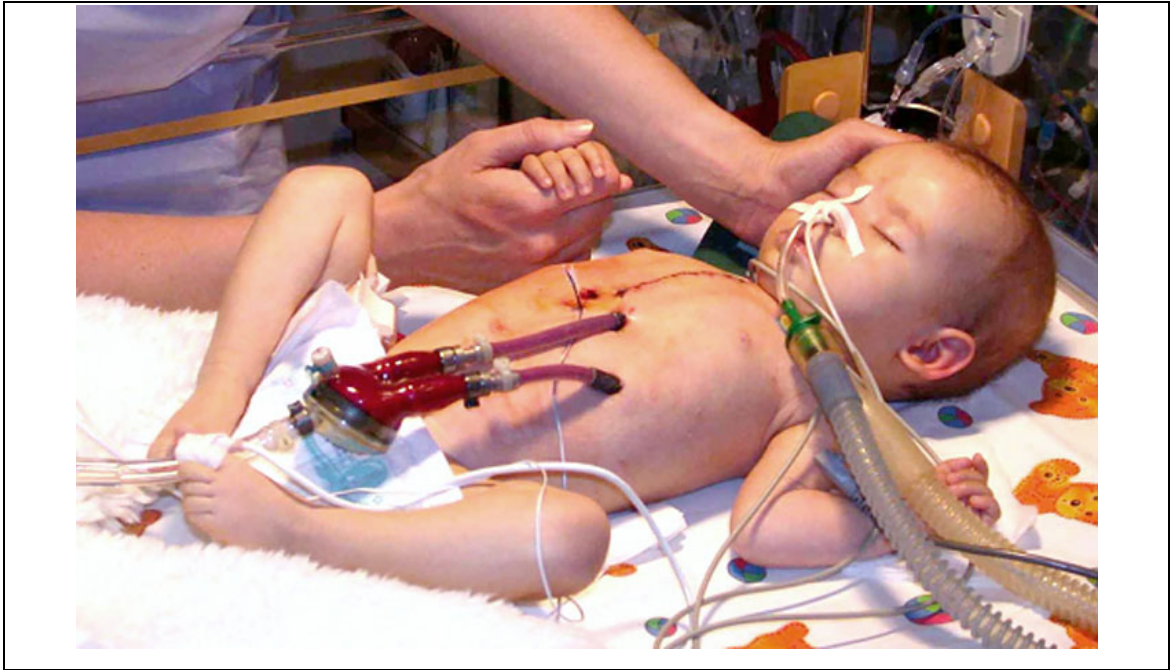
Myokarditis steht bei Kindern mit Kardiomyopathie die HTx als therapeutisches Ziel im Vordergrund. In den letzten Jahren konnten Müller et. al. aus dem DHZB jedoch bei einigen Erwachsenen mit dilatativer Kardiomyopathie eine Myokarderholung mit nachfolgend erfolgreicher Entwöhnung vom Kunstherzen beschreiben.<sup>100,101</sup> Seither legen wir grössten Wert auf eine optimale Entlastung des Ventrikels und geben während der Unterstützungsphase protektive Medikamente wie  $\beta$ -Blocker und Nachlastsenker. Ein 14-jähriger Junge mit bioptisch nachgewiesener dilatativer Kardiomyopathie zeigte jenseits der ersten Entlastungswoche mittels Berlin Heart eine progrediente Verbesserung der Myokardfunktion und konnte nach 22 Tagen von der Maschine getrennt werden. Bei einer Nachbeobachtungszeit von derzeit 2 Jahren zeigt er weiterhin gute kardiale Verhältnisse (linksventrikuläre Ejektionsfraktion 59 %, Verkürzungsfraktion 32 %) und ist in Schule und Freizeit nicht eingeschränkt.

In einer retrospektiven Studie untersuchten wir die Kinder, die mit DCMP in einem Zeitraum von 8 Jahren auf der Intensivstation behandelt wurden: Von den insgesamt 84 Kindern konnten 69 ohne MCS behandelt werden. Fünfzehn waren in so schlechtem Zustand, dass ein Überleben ohne mechanische Kreislaufunterstützung nicht möglich erschien. Von den 69 Kindern ohne mechanische Kreislaufunterstützung wurden 32 herztransplantiert, 36 verbesserten sich mittels medikamentöser Therapie und ein Kind verstarb akut. Die 15 kreislaufunterstützten Kinder waren im Alter von vier Monaten bis 15 Jahren. Im Stadium des nicht mehr medikamentös therapierbaren Herzversagens und beginnendem Multiorganversagens wurde eine Kreislaufunterstützung mittels Berlin Heart durchgeführt. Alle Kinder befanden sich in progredientem Schock und waren zuvor mindestens einmal reanimiert worden. Bei zwölf der 15 Kinder konnte mit dem System während 1 bis 98 Tagen (Mittel 24 Tage) das Leben erhalten und die Wartezeit bis zur Herztransplantation überbrückt werden. Neun Kinder waren während der Unterstützungszeit extubiert und mobilisiert. Drei Kinder verstarben vor Erreichen einer Transplantation an Blutung, Sepsis und Lungenversagen, bei einem überlebenden Kind trat ein Infarkt der arteria cerebri media auf. Sieben transplantierte Langzeitüberlebende sind beschwerdefrei und sozial gut integriert.

Tab. 8: Daten von Kindern, die wegen DCMP mittels Berlin Heart unterstützt wurden.

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Kunstherz (Tage)</b>	<b>Transplan- tation</b>	<b>Ausgang</b>
0,4	6	W	1	nein	Tod
2	9	W	6	ja	Überleben
3	14	W	11	ja	Überleben
6	20	M	21	ja	Überleben
10	26	M	5	ja	Überleben
10	35	M	6	ja	Überleben
12	25	M	4	nein	Tod
12	36	W	20	ja	Tod
12	52	M	6	ja	Tod
14	64	M	6	ja	Tod
15	64	W	72	ja	Tod
15	45	M	98	ja	Überleben
15	49	W	4	ja	Tod
15	29	M	71	nein	Tod
15	43	W	34	ja	Überleben

Hier liegt noch weiteres Potential für zukünftige Forschung: Wenn eine Myokard-erholung durch vollständige Entlastung bei Erwachsenen oder Jugendlichen möglich ist, dann sollte der kindliche Ventrikel mit seiner höheren Plastizität diese Fähigkeit noch viel eher besitzen.



*Abb.19: Sechs Monate altes Mädchen mit Kardiomyopathie eine Woche nach Implantation eines pulsatilen VAD mit 10-ml Pumpkammer.*



*Abb.20: Dasselbe Kind zwei Wochen später, extubiert, enteral ernährt und ohne neurologische Defizite. Nach 30 Unterstützungstagen erfolgte die komplikationslose Herztransplantation.*

**Stiller B**, Dähnert I, Berger F, Weng Y, Loebe M, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Hetzer R, Lange PE. Kunstherzeinsatz im Terminalstadium der dilatativen Kardiomyopathie im Kindesalter.  
Z Kardiol 2000;89:1039-1045

## 5. DISKUSSION UND AUSBLICK

### 5.1. Therapeutische Beeinflussung des Kapillarlecks

Möglichkeiten zur Beeinflussung des CLS liegen in der Optimierung der Operation, der Verkürzung und Optimierung der HLM und insbesondere bei jungen Säuglingen in der Reduktion der Gabe von Blutprodukten und Medikamenten im Operationssaal und auf der Intensivstation.

Zum Zeitpunkt der maximalen klinischen Ausprägung des CLS hatten sich in unseren Studien die Unterschiede in der Konzentration von C1-INH vollständig und in der Aktivität weitgehend wieder angeglichen. Dies spricht für die frühe Auslösung des Geschehens durch die Mediatorfreisetzung während der extrakorporalen Zirkulation mit zeitlich verzögerter klinischer Ausprägung, wobei Seghaye und Mitarbeiter schon 10 Minuten nach Bypassbeginn eine erhöhte Kapillarpermeabilität bei den Neugeborenen mit CLS beobachteten.<sup>102</sup> Neben der Komplement- und Kontaktaktivierung wurden durch den Einsatz der HLM auch Veränderungen der Adhäsionsmoleküle und eine Freisetzung von Histamin, Tumornekrosefaktor und Interleukinen nachgewiesen.<sup>92</sup><sup>103,104</sup> Offen ist, ob dies eine Folge der Komplementaktivierung oder eines parallelen Initiierungsweges der sich entwickelnden systemischen Entzündungsreaktion darstellt. Die Arbeitsgruppe von Frau Seghaye hat in den letzten Jahren herausgearbeitet, dass es bei der Zytokinfreisetzung sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokine gibt, die in entsprechendem Gleichgewicht stehen sollten.<sup>105,102,106,107,108</sup> So sagt die Interleukin-10 zu Interleukin-6 Ratio mehr über den Aktivierungszustand aus, als einzelne Parameter allein.

Ein CLS entwickelt sich nach HLM-Operation um so häufiger, je jünger die Kinder zum Operationszeitpunkt sind.<sup>78</sup> So beobachtete Stieh<sup>109</sup> ein CLS bei 43 (10,5 %) von

407 operierten Kindern, wobei sich 76 % der Kinder mit CLS-Entwicklung zum Operationszeitpunkt noch im Neugeborenenalter und 96 % innerhalb der ersten 6 Lebensmonate befanden. Wir fanden eine CLS Häufigkeit von 37 % bei Kindern im ersten Lebensjahr und Seghaye beschrieb eine Häufigkeit von 54 % bei Kindern innerhalb der ersten 4 Lebenswochen.<sup>102</sup> Ältere Kinder sind deutlich seltener betroffen. Die Mortalität der Säuglinge lag in den verschiedenen Studien bei bis zu 15 %.<sup>102,109,110</sup>

### Therapieansätze

Eine spezifische Therapie ist angesichts der nicht vollständig geklärten Pathogenese nicht etabliert. Im Vordergrund steht die symptomatische Therapie. Ziel dieser Therapie ist die Wiederherstellung einer normalen Kapillarchysiologie und die Verhinderung weiterer Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren. Verschiedene Therapieansätze wurden beim idiopathischen CLS bisher verfolgt: Ein Ansatz ist die Gabe von Terbutalin zur Stimulation der  $\beta$ -Rezeptoren und Aminophyllin zur Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration.<sup>111</sup> Kang et al. berichten ferner von der Wirksamkeit des Kalziumkanalblockers Verapamil.<sup>112</sup> Vom idiopathischen CLS abzugrenzen ist ein von Angiotensin-converting-enzyme (ACE)-Hemmern ausgelöstes Angioödem mit arterieller Hypotension. Es tritt bei 0.1 – 0.2 % der mit ACE-Hemmern behandelten Patienten anfallsartig auf und ist auf eine Hemmung der ACE abhängigen Inaktivierung von Bradykinin aus dem Kontaktsystem zurückzuführen.

In der kardiochirurgischen Intensivmedizin wurden in den letzten Jahren ebenfalls verschiedene Therapieansätze verfolgt, um die durch die HLM ausgelöste systemische Entzündungsreaktion zu reduzieren. So wurde dem extrakorporalen Kreislauf Aprotinin zugegeben, um eine Aktivierung des Gerinnungssystems und der Thrombozyten zu verhindern.<sup>113</sup> Heparinbeschichtung der HLM-Komponenten vermindert die Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems, den Verbrauch von Thrombozyten an der Fremdoberfläche und den Anstieg von C3a, IL-6 und Tumornekrose-Faktor alpha.<sup>114,115-118</sup> Durch modifizierte Ultrafiltration lässt sich die Schwere des Kapillarlecks vermindern,<sup>119,120</sup> bei Kindern in höherem Maße als bei Erwachsenen.<sup>121,122</sup> Vor CPB Beginn zugeführtes Dexamethason dämpft die Immunantwort des Patienten und vermindert den postoperativen Anstieg von Interleukin-6 und Tumornekrose-Faktor alpha.<sup>123</sup> Wegen noch unklarer neurologischer Nebenwirkungen ist jedoch vor einer hochdosierten Dexamethasongabe vor HLM-Operationen insbesondere bei kleinen



Säuglingen wegen des noch unreifen Gehirnes zu warnen. Intraoperativ verabreichtes Natrium-Nitroprussid scheint in vitro und in vivo einen protektiven Effekt auf die CLS Entwicklung bei Kindern nach HLM zu bewirken.<sup>124</sup>

### **Flüssigkeitszufuhr bei Kapillarleck**

Umstritten ist die Menge und die Art des Volumenersatzes. Einigkeit besteht lediglich darin, dass die Zufuhr in Abhängigkeit von Herzzeitvolumen, Blutdruck, ZVD und Ausscheidung gesteuert werden soll. In den ersten Tagen muss zur Vermeidung einer intravasal hypovolämen Hypotonie in manchen Fällen eine positive Flüssigkeitsbilanz in Kauf genommen werden. Umstritten bleibt ferner die Art der Volumenzufuhr. Nach Sicherstellung einer ausreichenden Kalorienmenge sollte durch Erythrozytensubstitution der Hämatokrit auf einen hochnormalen Wert angehoben werden, da die Erythrozyten, bedingt durch ihre Größe im Intravasalraum verbleiben. Bei kristalliner Flüssigkeit erfolgt der Transport in das Interstitium am schnellsten, weshalb sie nur einen kurzfristigen Effekt auf den Blutdruck haben. Da sie jedoch im Gegensatz zu zugeführten Proteinen rasch über das Lymphsystem zurücktransportiert werden können, besteht die Möglichkeit einer kurzfristigen Reversibilität der Ödeme nach Beseitigung der auslösenden Noxe. Albumin ist als Volumenersatz nicht geeignet, da es als kleines Protein (Molekulargewicht etwa 69 kD) bei gesteigerter Kapillarpermeabilität (Durchlässigkeit bis 200 kD) fast ungehindert in das Interstitium gelangt, hier den osmotischen Druck erhöht und freie Flüssigkeit nach sich zieht.<sup>125</sup> Grossmolekulare Proteingemische, Hydroxyäthylstärke oder andere Plasmaexpander, die die Kapillare nur verzögert verlassen können, sollen den osmotischen Druck im Plasma nachhaltiger erhöhen können. Sie sind jedoch bei Kindern und besonders bei Blutungsneigung in der früh-postoperativen Phase problematisch. Bei hochgradigem CLS können auch diese grossen Moleküle rasch in das Interstitium übertreten und über eine Erhöhung des extravasalen osmotischen Druckes das Gewebsödem noch verstärken. Zum Einsatz von humanem gefrorenem Frischplasma (FFP) muß bedacht werden, dass Präparate bestimmter Aphereseverfahren möglicher Weise grosse Mengen an Anaphylatoxin enthalten und damit die inflammatorische Reaktion selbständig weiter triggern. Unsere Untersuchungen zeigten einen linearen Anstieg der Anaphylatoxine mit einer Verdoppelung von C3a-Konzentration im FFP sechs Stunden nach Auftauen der FFP-Konserve.<sup>91,126</sup> Jenseits der vierten Stunde sollte bei bestehendem CLS die aufgetaute

Konserve spätestens verworfen werden. Seit wir FFP nur noch bei Blutung oder zur gezielten Substitution von Fibrinogen in niedrigen Dosierungen einsetzen, ist die Dauer der CLS-Verläufe deutlich kürzer.

### Spezifische Medikamente

Da bei verschiedenen Formen des CLS Hinweise auf eine Aktivierung des Komplement- und Kontaktsystems als frühe humorale Systeme in der Entzündungskaskade bestehen, wurde C1-INH, welcher spezifisch den klassischen Weg der Komplementkaskade und die Faktoren XIIa und Kallikrein aus dem Kontaktsystem hemmt, therapeutisch eingesetzt.<sup>127</sup>

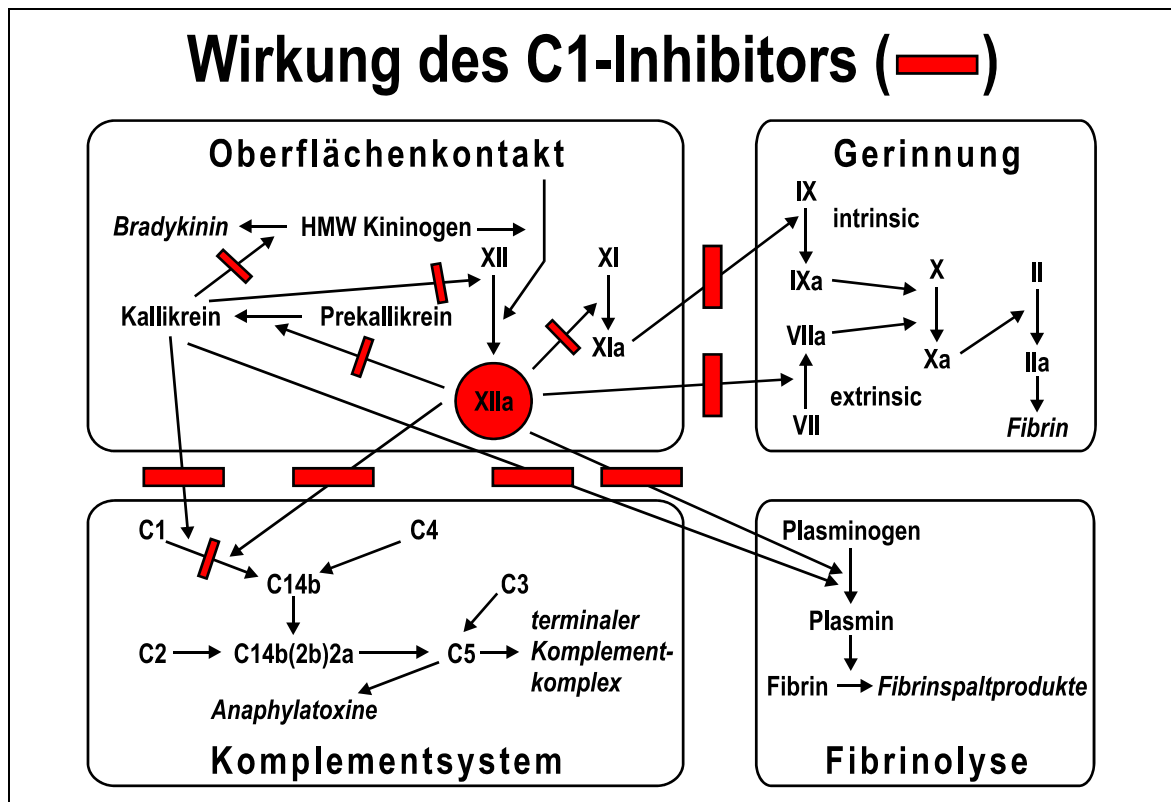


Abb. 21: Bradykinin- Kallikreinsystem, Gerinnungssystem, Komplementsystem und Fibrinolysesystem. Die roten Balken identifizieren Inhibierungsmöglichkeiten und Angriffspunkte für den C1-Inhibitor.

Die Wirksamkeit dieses Medikamentes ist für die genetischen Defekte beim hereditären Angioödem nachgewiesen und stellt die Therapie der Wahl dar.<sup>128</sup> Demzufolge wurde

C1-INH auch beim CLS nach Sepsis, Knochenmarktransplantation, bei onkologischen Patienten und nach Operationen mit HLM probatorisch eingesetzt.<sup>88,129</sup> Die Autoren berichten über Verbesserungen von Blutdruck, zentralvenösem Druck, Oxygenierungsindex, vermehrter Diurese und negativer Flüssigkeitsbilanz, was schliesslich in einer verkürzten Dauer des CLS mündete. Da bei einzelnen dieser schwerstkranken und mit zentralvenösen Kathetern versehenen Kindern Thrombosen gefunden wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich dabei um eine Komplikation der C1-INH Therapie handelte. Daraufhin wurde diese Komplikationswarnung in die Produktinformation des Medikaments (Berinert<sup>®</sup>) aufgenommen.<sup>130</sup> Trotzdem erscheint uns die C1-INH Therapie ein vielversprechender Ansatz, zu dem weitere Studien notwendig sind (Abb. 21). Wir konnten bei 10 Säuglingen, die unmittelbar postoperativ mit C1-INH behandelt wurden, eine Abnahme der aktivierten Spaltprodukte und eine anhaltende Zunahme der C1-INH Konzentration und Aktivität feststellen (Stiller, Abstract, 1999). Die einzige randomisierte, placebokontrollierte Studie bei Kindern mit HLM-Operation und C1-INH Therapie stammt von Tassani und Mitarbeitern und beschreibt bei 12 Säuglingen der Behandlungsgruppe eine postoperativ verminderte Interleukin-6 Konzentration und eine signifikante Reduktion der frühpostoperativen Gewichtszunahme und eine Verbesserung der Hämodynamik.<sup>131</sup> Inzwischen haben Tiermodelle gezeigt, dass die Vorbehandlung mit C1-INH sowohl bei kardialer, als auch bei zerebraler Ischämie den Reperfusionsschaden verringert, so dass erste medikamentöse Interventionsstudien bei Herzinfarktpatienten tierexperimentell vorbereitet sind.<sup>132-135</sup>

Ob die gezielte Blockade einzelner Zytokin-Rezeptoren als Therapieansatz in Zukunft erfolgreich werden wird, ist wegen des komplexen Zusammenspiels der einzelnen Kaskaden fraglich.

Die Reduzierung der CLS-Entstehung ist für alle Formen der mechanischen Kreislaufunterstützung im Kindesalter ein wichtiges Ziel. Insbesondere die ECMO-Unterstützung erfährt zurzeit eine systembedingte Terminierung nach 10 bis 20 Tagen. Eine wesentlich längere Kreislaufunterstützung mit ECMO wäre vorstellbar, wenn die CLS-Entwicklung vermeidbar wäre. Die Kreislaufunterstützung mit dem pulsatil pneumatischen Berlin Heart ist wegen der geringen Fremdkontaktflächen weniger eingeschränkt durch CLS, als die HLM- oder ECMO-Unterstützungen es zur Zeit sind.

## **5.2. Zukunftsaspekte der mechanischen Kreislaufunterstützung**

Da die FDA-Zulassung für pulsatile ventrikuläre Unterstützungssysteme für Kinder nach wie vor aussteht, findet die Entwicklung und der klinische Einsatz dieser Systeme im wesentlichen in Europa statt. Jedoch sind die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen für Säuglings- und Kinderkunstherzen eher ungünstig, da der Markt klein ist und die Entwicklungskosten hoch sind.

Vollimplantierbare Kunstherzen wird es für Kinder in absehbarer Zeit nicht geben, da verschiedene Anforderungen, wie z.B. die Miniaturisierung der Pumpe und des Energieaggregates zur vollständigen intrakorporalen Implantation mit Energieversorgung durch die intakte Haut bisher für Kinder nicht erfüllt werden können. Auch dürfte es nur schwer gelingen, die Auswurfleistung an den rasch wechselnden Bedarf des wachsenden Kindes anzupassen. Für Erwachsene werden diese vollimplantierbaren Systeme, wie oben beschrieben, seit einigen Monaten im Rahmen von Studien eingesetzt. Es ist noch zu früh, um über die Erfolge zu urteilen. Erfreulicherweise ist inzwischen eine größere Zahl kreislaufunterstützter Erwachsener mit nicht-vollimplantierbaren Kreislaufersatzsystemen in die häusliche Umgebung entlassen und wird ambulant betreut.<sup>138</sup> In der Erwachsenenpopulation wird die permanente mechanische Kreislaufunterstützung zunehmend gefragter, nachdem kürzlich die Untersucher der REMATCH-Studie belegen konnten, dass bei höhergradig herzinsuffizienten Patienten die Anwendung eines dauerhaften Linksherzunterstützungssystems der medikamentösen Behandlung gegenüber nicht nur hinsichtlich der Mortalität, sondern auch hinsichtlich der physischen Leistungsfähigkeit weit überlegen war.<sup>139</sup>

Aus den hier zusammengestellten Erfahrungen geht hervor, dass die Weiterentwicklung des Kunstherzens für Kinder für die Zukunft wichtig ist. Verglichen mit Dialyse und Nierentransplantation befindet sich die mechanische Kreislaufunterstützung noch in einem frühen Stadium. Noch bleiben unsere Kinder hospitalisiert und benötigen kontinuierlich spezialisiertes ärztliches und pflegerisches Personal. Aber im Vergleich zu alternativen Unterstützungsverfahren wie der ECMO stellt die klinische Einführung des pneumatisch pulsatilen VAD auch für Säuglinge und Kleinkinder einen enormen Fortschritt dar.

### **Vergleich ECMO – Berlin Heart**

Mit Ausnahme der komplizierteren Kanülierung überwiegen bei dem pneumatisch pulsatilen VAD bei lungengesunden Kindern mittel- und langfristig die Vorteile im Vergleich zur ECMO. Die Fremdkontaktfläche ist beim pulsatilen VAD im Gegensatz zur ECMO so klein, dass nur eine geringe Kontaktaktivierung erfolgt.<sup>140</sup> Wir haben im Gegensatz zu unseren mit ECMO behandelten Kindern bei der Berlin Heart Unterstützung bisher kein neu aufgetretenes Kapillarlecksyndrom und jenseits der ersten Unterstützungswoche nur eine einzige behandlungsbedürftige Thrombopenie gesehen. Die Blutungskomplikationen sind aufgrund der weniger strengen Antikoagulation deutlich seltener. Die Sedierung kann aufgehoben werden, so dass die Kinder aufwachen, mobilisiert werden und ein zuverlässiger neurologischer Status vor der Entscheidung zur Herztransplantation erhebbar ist. Die Unterschiede hinsichtlich der Mobilität der Kinder ist ebenfalls erheblich, wenngleich auch unter ECMO der Transport in das Herzkatheterlabor und die Durchführung der diagnostischen oder interventionellen Katheteruntersuchung möglich ist.<sup>141,142</sup>

Weitere Unterschiede ergeben sich durch das verschiedenartige Flußprofil. Gegenüber laminarem ECMO-Fluss stimulierte im Tierversuch pulsatile Fluss die Freisetzung von NO aus dem Endothel und senkte den Pulmonalgefäßwiderstand.<sup>143</sup>

Loebe und Mitarbeiter<sup>144</sup> verglichen C3a, C5a, IL-6, TNF- $\alpha$  und Elastase bei 6 Patienten mit dem pulsatilen Novacor LVAD und 6 Patienten mit dem axialfluss DeBakey VAD: Zwar fanden sich keine klinischen Unterschiede im Ausmass der Entzündungsreaktion, aber IL-6 und C5a stiegen bei Kreislaufunterstützung mit laminarem Fluss stärker an als bei pulsatilem Fluss.

### **5.3. Bedeutung für die Myokarditis- und Kardiomyopathiebehandlung**

Eine wichtige Zukunftsperspektive liegt in der Chance zur Erholung des eigenen Herzens in den Wochen der Entlastung. Bei Kindern mit akuter Myokarditis ist die Entwöhnung und erfolgreiche Explantation nach der Erholungsphase des eigenen Herzens gelungen.<sup>60,61,68</sup> Bei 24 Erwachsenen mit DCMP konnte in unserem Zentrum das Kunstherz nach mehrwöchigem Einsatz wieder ausgebaut werden, da sich die Myokardfunktion offenbar erholt hatte.<sup>101</sup> Andere Beschreibungen bestätigen diesen neuen Ansatz.<sup>100,101,145-149</sup> So erscheint uns die linksapikale Kanülierung mit vollständiger

Entlastung des Ventrikels in Zukunft wichtig, um dem „remodeling durch Entlastung“ eine Chance zu geben. Wenn diese Möglichkeit bei Erwachsenen mit DCM besteht, dann sollte es nur eine Frage der richtigen Technik und Erfahrung sein, um das erheblich größere Potential zur Regeneration bei Neonaten und Säuglingen ausnutzen zu können.

#### 5.4. Bedeutung für die Herztransplantation im Kindesalter

Trotz schöner Erfolge und Optimismus für die Zukunft ist der Einsatz des Kunstherzens im frühen Kindesalter eine extreme Behandlungsmethode, deren Einsatz nur mit Einverständnis der Eltern und erst nach Versagen aller konservativen Maßnahmen gerechtfertigt ist. Richtig angewandt kann der Einsatz des Berlin Heart das Leben bis zur Herztransplantation über Wochen und Monate überbrücken.

Die durchschnittliche Wartezeit auf der HTx-Liste bei Eurotransplant beträgt für Erwachsene länger als ein Jahr. Für alle von ausgewachsenen Spendern bereitgestellten Herzangebote gibt es auf der Warteliste mehrere geeignete Empfänger. Also kann jedes angebotene Erwachsenenherz, wenn es von zufriedenstellender Qualität ist, einen neuen Empfänger finden. Grundlegend anders ist das bei der Herztransplantation von Kindern. Die nachfolgende Tabelle zeigt sowohl die Anzahl der auf der Warteliste verstorbenen Kinder, als auch die Anzahl der verworfenen intakten Organe.

*Tab. 9: Gegenüberstellung der bei Eurotransplant gemeldeten und auf der Warteliste zur HTx verstorbenen Kinder (<18 Jahre) und der kindlichen Spenderherzen, die im gleichen Zeitraum mangels Empfänger verworfen wurden. (Eurotransplant, Leyden)*

<b>Jahr</b>	<b>Kinder auf Warteliste verstorben</b>	<b>Spenderherzen mangels Empfänger verworfen</b>
1998	16	16
1999	20	22
2000	13	11
2001	19	23
2002 - August	5	18
<b>gesamt</b>	<b>73</b>	<b>90</b>

In dem 5-Jahres-Zeitraum, in dem 73 Kinder auf der Warteliste verstarben mussten 90 Organe verworfen werden. Die Nieren und andere Organe dieser 90 Spenderkinder wurden transplantiert, aber die Herzen wurden verworfen, weil in dem kurzen Intervall zwischen Angebot und Transplantation der anderen Organe kein blutgruppen- und größenkompatibler Empfänger für das Herz gemeldet gewesen war. Also besteht im pädiatrischen Bereich kaum ein absoluter, sondern vielmehr ein „relativer“ Mangel zum falschen Zeitpunkt an kindlichen HTx-Organangeboten. Im Gegensatz zu der Kreislaufunterstützung und Herztransplantation bei Erwachsenen stellt die Kunstherzüberbrückung im Kindesalter nicht etwa die Verschiebung eines Organmangels dar, sondern führt zu einer besseren Ausnutzung der angebotenen Organe und möglicherweise zu einer Senkung der Gesamtmortalität in der Klinik.

**LITERATUR**

1. Gloy K. Aristoteles`Konzeption der Seele in "de anima". *Zeitschrift für Philosophische Forschung*. 1984:381-412.
2. Harvey W. *On The Motion Of The Heart And Blood In Animals*; 1628.
3. Committe. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *Jama*. 1968;205:337-40.
4. Le Gallois J. Expériences sur le principe de la vie, notamment sur celui des mouvemens du coeur, et sur le siège de se principe; Suivies du rapport fait à la prem`ère classe de l`Institut sur celles relatives aux mouvemens du coeur. *Paris: D`Hautel*. 1812:134-135.
5. Reidemeister J. Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation und der heutige Stand ihrer Anwendungsmöglichkeiten. *Chirurg*. 1971;12:202-208.
6. Loebell C. De conditionibus quibus secretiones in glandulis perficiuntur. *Dissertatio Inauguralis Marburg*. 1849.
7. Schmidt A. Die Athmung innerhalb des Blutes. Zweite Abhandlung. - Aus dem physiologischen Institute zu Leipzig. Vorgelegt von dem wirkkl. Mitgliede C. Ludwig. Berichte über die Verhandlungen der königlich sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathematisch-physische Classe. 1867:99-130.
8. von Schröder W. Über die Bildungsstätte des Harnstoffs. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1882:364-400.
9. von Frey MG, M. Untersuchungen über den Stoffwechsel isolierter Organe. Ein Respirationsapparat für isolierte Organe. *Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiologische Abtheilung*. Leipzig. 1885:519-532.
10. Jacobi C. Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender Organe. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Naunyn/Schmiedeberg)*. 1890:388-397.
11. Gibbon J, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*. 1954:171-187.



12. Böttcher W. Die historische Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation. In: Lauterbach G, ed. *Handbuch der Kardiotechnik*. 4 ed. München, Jena: Urban und Fischer; 2002:1-24.
13. Zeller O. Versuche zur Wiederbelebung von Tieren mittels arterieller Durchströmung des Herzens und der nervösen Zentralorgane. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1908:488-559.
14. Gibbon Jj. Application of a medical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*. 1954:171-180.
15. Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Patton C, Moller JH. The first open-heart repairs of ventricular septal defect, atrioventricular communis, and tetralogy of Fallot using extracorporeal circulation by cross-circulation: a 30-year follow-up. *Ann Thorac Surg*. 1986;41:4-21.
16. DeBakey ME. The odyssey of the artificial heart. *Artif Organs*. 2000;24:405-11.
17. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41:1271-4.
18. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1976;22:80-93.
19. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, Anderson FL, Hammond EH, Jarvik RK, Kolff WJ. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med*. 1984;310:273-8.
20. Palenker J, Lusebrink R, Kaiser M, John TA, Slama K, Baer P, Frank J, Zartnack F, Hennig E, Bucherl ES. Temporary implantation of the Berlin artificial heart system. *Int J Artif Organs*. 1987;10:263-8.
21. Ishino K, Loebe M, Uhlemann F, Weng Y, Hennig E, Hetzer R. Circulatory support with paracorporeal pneumatic ventricular assist device (VAD) in infants and children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:965-72.
22. Nose Y. FDA approval of clinical studies on left ventricular assist system for its therapeutic application. *Artif Organs*. 1996;20:283.
23. SoRelle R. Third abiocor artificial heart implanted in Houston. *Circulation*. 2001;104:E9033-4.

24. Morrow WR, Frazier E, Naftel DC. Survival after listing for cardiac transplantation in children. 2000;11:99-105.
25. Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, Stiller B, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:1498-506.
26. Mehta U, Laks H, Sadeghi A, Marelli D, Odum J, Alejos J, Kim M, Atkinson JB, Bui KC. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support in pediatric patients. *Am Surg*. 2000;66:879-86.
27. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Seshagiri S, Ogella DA, Foster RC, Cosgrove DM. Complications of extracorporeal life support systems using heparin-bound surfaces. The risk of intracardiac clot formation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:843-51.
28. Bocsi J, Hambsch J, Osmancik P, Schneider P, Valet G, Tarnok A. Preoperative prediction of pediatric patients with effusions and edema following cardiopulmonary bypass surgery by serological and routine laboratory data. *Crit Care*. 2002;6:226-33.
29. Tarnok A, Hambsch J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, Borte M, Schneider P. Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol*. 1999;20:113-25.
30. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Jefferies MR, Roohk HV, Haiduc N. Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. Experience in 28 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73:375-86.
31. Kim ES, Stolar CJ. ECMO in the newborn. *Am J Perinatol*. 2000;17:345-56.
32. Tenderich G, Koerner MM, Stuetgen B, Minami K, El-Banayosy A, Arusoglu L, Mirow N, Wlost S, Gromzik H, Kleesiek K, Meyer H, Koerfer R. Mechanical circulatory support after orthotopic heart transplantation. *Int J Artif Organs*. 1998;21:414-6.
33. Kirshbom PM, Bridges ND, Myung RJ, Gaynor JW, Clark BJ, Spray TL. Use of extracorporeal membrane oxygenation in pediatric thoracic organ transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:130-6.

34. Darling EM, Kaemmer D, Lawson DS, Jagers JJ, Ungerleider RM. Use of ECMO without the oxygenator to provide ventricular support after Norwood Stage I procedures. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:735-6.
35. Jagers JJ, Forbess JM, Shah AS, Meliones JN, Kirshbom PM, Miller CE, Ungerleider RM. Extracorporeal membrane oxygenation for infant postcardiotomy support: significance of shunt management. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1476-83.
36. Aharon AS, Drinkwater DC, Jr., Churchwell KB, Quisling SV, Reddy VS, Taylor M, Hix S, Christian KG, Pietsch JB, Deshpande JK, Kambam J, Graham TP, Chang PA. Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:2095-101; discussion 2101-2.
37. Matsuda H, Taenaka Y, Ohkubo N, Ohtani M, Nishigaki K, Ohtake S, Miura T, Taenaka N, Takano H, Hirose H, et al. Use of a paracorporeal pneumatic ventricular assist device for postoperative cardiogenic shock in two children with complex cardiac lesions. *Artif Organs.* 1988;12:423-30.
38. Taenaka Y, Takano H, Nakatani T, Umezu M, Tanaka T, Akutsu T, Naito Y, Manabe H. Ventricular assist device (VAD) for children: in vitro and in vivo evaluation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1984;30:155-8.
39. Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, Lange P, Schmitt D, Hummel M, Hetzer R. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5:330-3.
40. Bachmann C, Hugo G, Rosenberg G, Deutsch S, Fontaine A, Tarbell JM. Fluid dynamics of a pediatric ventricular assist device. *Artif Organs.* 2000;24:362-72.
41. Konertz W. Mechanical circulatory assist in pediatric patients. *Int J Artif Organs.* 1997;20:681-3.
42. Hawkins J. Intra-aortic balloon counterpulsation for children with cardiac surgery. In: Duncan B, ed. *Mechanical Support for Cardiac and respiratory failure in pediatric patients.* New York, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2001:49-60.
43. Akomea-Agyin C, Kejriwal NK, Franks R, Booker PD, Pozzi M. Intraaortic balloon pumping in children. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1415-20.

44. Pinkney KA, Minich LL, Tani LY, Di R, Veasy LG, McGough EC, Hawkins JA. Current results with intraaortic balloon pumping in infants and children. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:887-91.
45. Ramasamy NV, RL; Kormos, RL; Portner, PM;. The Novacor left ventricular assist system. In: Goldstein DO, M, ed. *Cardiac assist device*. Armonk, New York: Futura; 2000:323-39.
46. Goldstein DO, M. Intracorporeal support: Thermo cardiosystems ventricular assist devices. In: Goldstein DO, M, ed. *Cardiac assist devices*. Amonk, New York: Futura; 2000:307-22.
47. Reinhartz O, Keith FM, El-Banayosy A, McBride LR, Robbins RC, Copeland JG, Farrar DJ. Multicenter experience with the thoratec ventricular assist device in children and adolescents. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:439-48.
48. Reinhartz O, Stiller B, Eilers R, Farrar DJ. Current clinical status of pulsatile pediatric circulatory support. *Asaio J.* 2002;48:455-9.
49. DeBakey ME. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:637-40.
50. Noon GP, Morley DL, Irwin S, Abdelsayed SV, Benkowski RJ, Lynch BE. Clinical experience with the MicroMed DeBakey ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S133-8; discussion S144-6.
51. Westaby S, Frazier OH, Beyersdorf F, Saito S, Siegenthaler MP, Pigott DW, Catarino PA, Jarvik R. The Jarvik 2000 Heart. Clinical validation of the intraventricular position. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:228-32.
52. Frazier OH, Myers TJ, Gregoric ID, Khan T, Delgado R, Croitoru M, Miller K, Jarvik R, Westaby S. Initial clinical experience with the Jarvik 2000 implantable axial-flow left ventricular assist system. *Circulation.* 2002;105:2855-60.
53. Frazier OH, Myers TJ, Jarvik RK, Westaby S, Pigott DW, Gregoric ID, Khan T, Tamez DW, Conger JL, Macris MP. Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S125-32; discussion S144-6.
54. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin XY, Catarino PA, Saito S, Robson D, Freeland A, Myers TJ, Poole-Wilson PA. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. *Lancet.* 2000;356:900-3.

55. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak K, Antaki JF, Poirier VL, Butler KC. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S116-20; discussion S114-6.
56. Schmitz-Rode T, Pfeffer JG, Graf S, Buss F, Brucker C, Siess T, Gunther RW. Axial flow catheter pump for circulatory support. *Biomed Tech (Berl).* 2002;47 Suppl 1 Pt 1:142-3.
57. Siess T, Nix C, Menzler F. From a lab type to a product: a retrospective view on Impella's assist technology. *Artif Organs.* 2001;25:414-21.
58. Dowling RD, Etoch SW, Stevens KA, Johnson AC, Gray LA, Jr. Current status of the AbioCor implantable replacement heart. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S147-9; discussion S183-4.
59. Mehta SM, Pae WE, Jr., Rosenberg G, Snyder AJ, Weiss WJ, Lewis JP, Frank DJ, Thompson JJ, Pierce WS. The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S156-61; discussion S183-4.
60. Stiller B, Dahnert I, Weng YG, Hennig E, Hetzer R, Lange PE. Children may survive severe myocarditis with prolonged use of biventricular assist devices. *Heart.* 1999;82:237-40.
61. del Nido PJ, Dalton HJ, Thompson AE, Siewers RD. Extracorporeal membrane oxygenator rescue in children during cardiac arrest after cardiac surgery. *Circulation.* 1992;86:II300-4.
62. Grundl PD, Miller SA, del Nido PJ, Beerman LB, Fuhrman BP. Successful treatment of acute myocarditis using extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med.* 1993;21:302-4.
63. Dalton HJ, Siewers RD, Fuhrman BP, Del Nido P, Thompson AE, Shaver MG, Dowhy M. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac rescue in children with severe myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 1993;21:1020-8.
64. del Nido PJ, Armitage JM, Fricker FJ, Shaver M, Cipriani L, Dayal G, Park SC, Siewers RD. Extracorporeal membrane oxygenation support as a bridge to pediatric heart transplantation. *Circulation.* 1994;90:II66-9.
65. del Nido PJ, Duncan BW, Mayer JE, Jr., Wessel DL, LaPierre RA, Jonas RA. Left ventricular assist device improves survival in children with left ventricular

- dysfunction after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:169-72.
66. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, Abelmann WH, Harlan WR. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Am J Cardiol.* 1992;69:1458-66.
67. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, Sluysmans T, Parness IA, Spevak PJ, Colan SD. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation.* 1994;90:1310-8.
68. Chang AC, Hanley FL, Weindling SN, Wernovsky G, Wessel DL. Left heart support with a ventricular assist device in an infant with acute myocarditis. *Crit Care Med.* 1992;20:712-5.
69. Duncan BW, Bohn DJ, Atz AM, French JW, Laussen PC, Wessel DL. Mechanical circulatory support for the treatment of children with acute fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:440-8.
70. Duncan BW, Hraska V, Jonas RA, Wessel DL, Del Nido PJ, Laussen PC, Mayer JE, Lapierre RA, Wilson JM. Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:529-42.
71. Duncan BW. Mechanical circulatory support for infants and children with cardiac disease. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1670-7.
72. Patel NC, Jothi M, Trivedi DB, Sabino G, Daly P, Booker PD, Pozzi M. Post-cardiotomy mechanical circulatory support using a conventional bypass circuit in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:811-5.
73. Long JW. Advanced mechanical circulatory support with the HeartMate left ventricular assist device in the year 2000. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S176-82; discussion S183-4.
74. Scheinin SA, Radovancevic B, Parnis SM, Ott DA, Bricker JT, Towbin JA, Abou-Awdi NL, Frazier OH. Mechanical circulatory support in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:537-40.
75. Canter C, Naftel D, Caldwell R, Chinnock R, Pahl E, Frazier E, Kirklin J, Boucek M, Morrow R. Survival and risk factors for death after cardiac

- transplantation in infants. A multi-institutional study. The Pediatric Heart Transplant Study. *Circulation*. 1997;96:227-31.
76. Rosenthal DN, Dubin AM, Chin C, Falco D, Gamberg P, Bernstein D. Outcome while awaiting heart transplantation in children: a comparison of congenital heart disease and cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:751-5.
77. Aronen M, Leijala M, Meri S. Value of C-reactive protein in reflecting the magnitude of complement activation in children undergoing open heart surgery. *Intensive Care Med*. 1990;16:128-32.
78. Meri S, Aronen M, Leijala M. Complement activation during cardiopulmonary bypass in children. *Complement*. 1988;5:46-54.
79. Miyaji K, Hannan RL, Ojito J, Jacobs JP, White JA, Burke RP. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuit: clinical effects in pediatric cardiac surgery. *J Card Surg*. 2000;15:194-8.
80. Chew MS, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn HB, Hjortdal VE, Pedersen J, Hjortdal K, Hansen OK, Tonnesen E. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study. *Anesthesiology*. 2001;94:745-53; discussion 5A.
81. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7:563-73.
82. Blume ED, Nelson DP, Gauvreau K, Walsh AZ, Plumb C, Neufeld EJ, Hickey PR, Mayer JE, Newburger JW. Soluble adhesion molecules in infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1997;96:II-352-7.
83. Jensen E, Bengtsson A, Berggren H, Ekroth R, Andreasson S. Clinical variables and pro-inflammatory activation in paediatric heart surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2001;35:201-6.
84. Clarkson Bt, D; horwith, M; Luckey, A. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med*. 1960:193-216.
85. Salat C, Holler E, Schleuning M, Eisele B, Reinhardt B, Kolb H, Pihusch R, Domrath R, Hiller E. Levels of the terminal complement complex, C3a-desArg and C1-inhibitor in adult patients with capillary leak syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 1995;71:271-4.

86. Anderson HL, 3rd, Coran AG, Drongowski RA, Ha HJ, Bartlett RH. Extracellular fluid and total body water changes in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1992;27:1003-7; discussion 1007-8.
87. Ohta H, Yumara-Yagi K, Sakata N, Inoue M, Kawa-Ha K. Capillary leak syndrome in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* 1994;83:1113-4.
88. Nurnberger W, Heying R, Burdach S, Gobel U. C1 esterase inhibitor concentrate for capillary leakage syndrome following bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 1997;75:95-101.
89. Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Uhlemann F, Lange PE, Hetzer R. Prolonged open sternotomy after pediatric open heart operation: experience with 113 patients. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:379-83.
90. Brett J, Gerlach H, Nawroth P, Steinberg S, Godman G, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *J Exp Med.* 1989;169:1977-91.
91. Sonntag J, Emeis M, Vornwald A, Strauss E, Maier RF. Complement activation during plasma production depends on the apheresis technique. *Transfus Med.* 1998;8:205-8.
92. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Faymonville ML, Messmer BJ, Buro-Rathsmann K, von Bernuth G. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:978-87.
93. Nurnberger W, Michelmann I, Petrik K, Holthausen S, Willers R, Lauermann G, Eisele B, Delvos U, Burdach S, Gobel U. Activity of C1 esterase inhibitor in patients with vascular leak syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 1993;67:17-21.
94. Graulich J, Sonntag J, Marcinkowski M, Bauer K, Kossel H, Buhrer C, Obladen M, Versmold HT. Complement activation by in vivo neonatal and in vitro extracorporeal membrane oxygenation. *Mediators Inflamm.* 2002;11:69-73.
95. Peek GJ, Firmin RK. The inflammatory and coagulative response to prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio J.* 1999;45:250-63.



96. Vallhonrat H, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Ryan DP, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB, Pascual M. Rapid activation of the alternative pathway of complement by extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio J.* 1999;45:113-4.
97. Plotz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:823-32.
98. Hirthler M, Simoni J, Dickson M. Elevated levels of endotoxin, oxygen-derived free radicals, and cytokines during extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1992;27:1199-202.
99. Westfall SH, Stephens C, Kesler K, Connors RH, Tracy TF, Jr., Weber TR. Complement activation during prolonged extracorporeal membrane oxygenation. *Surgery.* 1991;110:887-91.
100. Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:S109-13; discussion S114-5.
101. Muller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Theodoridis V, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997;96:542-9.
102. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D, Alzen G, Hornchen H, Messmer BJ, Von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:687-97.
103. Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, Michelsen S, Aasen AO, Pedersen T, Mollnes TE. Complement activation and release of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6 and soluble tumour necrosis factor and interleukin-2 receptors during and after cardiopulmonary bypass in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55:79-86.
104. Elliott MJ, Finn AH. Interaction between neutrophils and endothelium. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1503-8.
105. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, Lecronier G, Mokhfi E, Planche C. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:545-53.

106. Hovels-Gurich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenberg R, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:811-20.
107. Hovels-Gurich HH, Schumacher K, Vazquez-Jimenez JF, Qing M, Huffmeier U, Buding B, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:601-8; discussion 608-9.
108. Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome--too much of a good thing? *N Engl J Med.* 2003;348:167-9.
109. Stieh JH, P; Scheewe, J; Dütschke, P; Kramer, HH. Capillary leak syndrome after open heart surgery for congenital heart defects:therapy with C1-Inhibitor. *Biomed Progr.* 1996;9:13-16.
110. Stiller B, Sonntag J, Dahnert I, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Fischer T, Lange PE. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor. *Intensive Care Med.* 2001;27:193-200.
111. Droder RM, Kyle RA, Greipp PR. Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med.* 1992;92:523-6.
112. Kang PM, Lawrence C, Khan GA, Hays RM. Fulminating systemic capillary leak syndrome with lymphocytosis and hypogammaglobulinemia. *Ren Fail.* 1995;17:615-7.
113. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Jablonka K, Wenzl T, Marcus C, Messmer BJ, von Bernuth G. Influence of low-dose aprotinin on the inflammatory reaction due to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1205-11.
114. Olsson C, Siegbahn A, Henze A, Nilsson B, Venge P, Joachimsson PO, Thelin S. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce circulating complement factors and interleukin-6 in paediatric heart surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2000;34:33-40.
115. Borowiec JW, Hagman L, Totterman TH, Pekna M, Venge P, Thelin S. Circulating cytokines and granulocyte-derived enzymes during complex heart

- surgery. A clinical study with special reference to heparin-coating of cardiopulmonary bypass circuits. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;29:167-74.
116. Kagisaki K, Masai T, Kadoba K, Sawa Y, Nomura F, Fukushima N, Ichikawa H, Ohata T, Suzuki K, Taketani S, Matsuda H. Biocompatibility of heparin-coated circuits in pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 1997;21:836-40.
117. Olsson C, Siegbahn A, Halden E, Nilsson B, Venge P, Thelin S. No benefit of reduced heparinization in thoracic aortic operation with heparin-coated bypass circuits. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:743-9.
118. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizekis C, Greenwald J, Flisser A, Spencer FC, Galloway AC, et al. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:525-9.
119. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, Sharp TG, Sekine Y, Lalone BJ, Szekely L, Brown JW. Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:821-7; discussion 828.
120. Maluf MA, Mangia C, Silva C, Carvalho WB, Carvalho AC, Buffolo E. Conventional and conventional plus modified ultrafiltration during cardiac surgery in high-risk congenital heart disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2001;42:465-73.
121. Watanabe T, Sakai Y, Mayumi T, Shimomura T, Song MH, Tajima K, Suenaga Y, Kawaradani Y, Saito Y, Yamada T. Effect of ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Artif Organs*. 1998;22:1052-5.
122. Thompson LD, McElhinney DB, Findlay P, Miller-Hance W, Chen MJ, Minami M, Petrossian E, Parry AJ, Reddy VM, Hanley FL. A prospective randomized study comparing volume-standardized modified and conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:220-8.
123. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, Mavroudis C, Crawford SE, Green TP. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1490-5.

124. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, Wolff T, Marcus C, Engelhardt W, Hörnchen H, Messmer BJ, von Bernuth G. Effect of sodium nitroprusside on complement activation induced by cardiopulmonary bypass: a clinical and experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:882-92.
125. Yeh T, Jr., Parmar JM, Rebeyka IM, Lofland GK, Allen EL, Dignan RJ, Dyke CM, Wechsler AS. Limiting edema in neonatal cardiopulmonary bypass with narrow-range molecular weight hydroxyethyl starch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:659-65.
126. Sonntag J, Stiller B, Walka MM, Maier RF. Anaphylatoxins in fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 1997;37:798-803.
127. Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-Esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacol Rev.* 2000;52:91-112.
128. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334:1630-4.
129. Nurnberger W, Gobel U, Stannigel H, Eisele B, Janssen A, Delvos U. C1-inhibitor concentrate for sepsis-related capillary leak syndrome. *Lancet.* 1992;339:990.
130. Hack CE, de Zwaan C, Hermens WT. Safety of C1-inhibitor for clinical use. *Circulation.* 2002;106:e132; author reply e132.
131. Tassani P, Kunkel R, Richter JA, Oechsler H, Lorenz HP, Braun SL, Eising GP, Haas F, Paek SU, Bauernschmitt R, Jochum M, Lange R. Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leak and inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15:469-73.
132. Poole-Wilson PA. Innovative treatments for myocardial infarction; design, purpose and consequences of early studies. *Eur Heart J.* 2002;23:1640-2.
133. Akita N, Nakase H, Kaido T, Kanemoto Y, Sakaki T. Protective effect of c1 esterase inhibitor on reperfusion injury in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Neurosurgery.* 2003;52:395-401.
134. Schousboe I. Binding of activated Factor XII to endothelial cells affects its inactivation by the C1-esterase inhibitor. *Eur J Biochem.* 2003;270:111-8.

135. Nielsen EW, Mollnes TE, Harlan JM, Winn RK. C1-inhibitor reduces the ischaemia-reperfusion injury of skeletal muscles in mice after aortic cross-clamping. *Scand J Immunol.* 2002;56:588-92.
136. Wozniak G, Noll T, Akinturk H, Thul J, Muller M. Factor XIII prevents development of myocardial edema in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:617-20.
137. Noll T, Wozniak G, McCarson K, Hajimohammad A, Metzner HJ, Inserte J, Kummer W, Hehrlein FW, Piper HM. Effect of factor XIII on endothelial barrier function. *J Exp Med.* 1999;189:1373-82.
138. Drews T, Loebe M, Jurmann M, zu Dohna R, Erben M, Hetzer R. Outpatients on biventricular assist devices. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49:296-9.
139. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1435-43.
140. Loebe M, Gorman K, Burger R, Gage JE, Harke C, Hetzer R. Complement activation in patients undergoing mechanical circulatory support. *Asaio J.* 1998;44:M340-6.
141. Seib PM, Faulkner SC, Erickson CC, Van Devanter SH, Harrell JE, Fasules JW, Frazier EA, Morrow WR. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;46:179-86.
142. Booth KL, Roth SJ, Perry SB, del Nido PJ, Wessel DL, Laussen PC. Cardiac catheterization of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1681-6.
143. Nakano T, Tominaga R, Morita S, Masuda M, Nagano I, Imasaka K, Yasui H. Impacts of pulsatile systemic circulation on endothelium-derived nitric oxide release in anesthetized dogs. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:156-62.
144. Loebe M, Koster A, Sanger S, Potapov EV, Kuppe H, Noon GP, Hetzer R. Inflammatory response after implantation of a left ventricular assist device: comparison between the axial flow MicroMed DeBakey VAD and the pulsatile Novacor device. *Asaio J.* 2001;47:272-4.

145. Margulies KB. Reversal mechanisms of left ventricular remodeling: Lessons from left ventricular assist device experiments. *J Card Fail.* 2002;8:S500-5.
146. Razeghi P, Young ME, Ying J, Depre C, Uray IP, Kolesar J, Shipley GL, Moravec CS, Davies PJ, Frazier OH, Taegtmeyer H. Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading. *Cardiology.* 2002;97:203-9.
147. Helman DN, Maybaum SW, Morales DL, Williams MR, Beniaminovitz A, Edwards NM, Mancini DM, Oz MC. Recurrent remodeling after ventricular assistance: is long-term myocardial recovery attainable? *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1255-8.
148. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, Macris MP, Delgado R, Buja LM. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:675-81; discussion 681-2.
149. Hetzer R, Loebe M, Weng Y, Alexi-Meskishvili V, Stiller B. Pulsatile pediatric ventricular assist devices: Current results for bridge to transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 1999;2:157-176.

**ZUSAMMENSTELLUNG AUSGEWÄHLTER PUBLIKATIONEN**

Sonntag J, Dähnert I, **Stiller B**, Hetzer R, Lange PE. Complement and contact activation during cardiovascular operations in infants. Ann Thorac Surg 1998;65:525-31

**Stiller B**, Sonntag J, Dähnert I, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Fischer T, Lange PE. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: Clinical outcome in comparison with complement activation and C1-Inhibitor. Intensive Care Med 2001;27:193-200.

Hetzer R, Loebe M, Potapov EV, Weng Y, **Stiller B**, Hennig E, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Circulatory support with pneumatic paracorporeal ventricular assist device in infants and children. Ann Thorac Surg 1998; 66:1498-506.

**Stiller B**, Hetzer R, Weng Y, Hummel M, Hennig E, Nagdyman N, Ewert P, Lehmkuhl H, Lange PE. Heart transplantation in children following mechanical circulatory support with pulsatile pneumatic assist device. J Heart Lung Transplant –in press 2003

**Stiller B**, Dähnert I, Weng YG, Hennig E, Hetzer R, Lange PE. Children may survive severe myocarditis with prolonged use of biventricular assist devices. Heart 1999;82:237-240.

**Stiller B**, Dähnert I, Berger F, Weng Y, Loebe M, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Lange PE. Kunstherzeinsatz im Terminalstadium der dilatativen Kardiomyopathie im Kindesalter. Z Kardiol 2000;89:1039-1045.

**DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt meinem Lehrer und Chef, Herrn Professor Dr. Peter E. Lange. Seine Ermutigung und Unterstützung hat es mir ermöglicht, neben der klinischen Tätigkeit in seiner Abteilung auch wissenschaftlich zu arbeiten.

Herrn Prof. Dr. Dr. hc mult. Roland Hetzer danke ich für die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit. Er ist maßgeblich für das ECMO- und Kunstherzprogramm in unserer Klinik verantwortlich. Ich danke ihm, daß er mir diese schwerkranken Kinder zur gemeinsamen Behandlung anvertraut hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Kollegen der Abteilung für angeborene Herzfehler des DHZB, ohne deren motivierende Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Neben meinen Oberarztkollegen Herrn PD Ingram Schulze-Neick, PD Dr. Hashem Abdul-Khaliq, Dr. Peter Ewert und Dr. Jan Nürnberg seien hier in erster Linie Frau Dr. Nicole Nagdyman und Frau Dr. Julia Lemmer genannt.

Die Kooperation mit den Chirurgen Herrn Prof. Dr. Yugo Weng, Prof. Dr. Vladimir Alexi-Meshkishvili und Dr. Michael Hübler und mit den Mitarbeitern der Abteilung für Kardiotechnik, insbesondere Herrn Frank Merkle und Herrn Wolfgang Böttcher und mit Herrn Dr. Ewald Hennig hat mir häufig zu wertvollen Anregungen verholfen.

Diese Habilitationsschrift konnte nur in der Kooperation der Koautoren der genannten Publikationen entstehen. Hier sei besonders Herrn PD Dr. Josef Sonntag, und Herrn PD Dr. Christoph Bühner für die vertrauensvolle Zusammenarbeit gedankt.



## **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....  
Datum

.....  
Unterschrift